

**UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**E.A.P. DE TECNOLOGÍA MÉDICA**

**Anticuerpos antitiroglobulina en el monitoreo del  
carcinoma diferenciado de tiroides en pacientes del  
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas enero -  
junio 2015**

**TESIS**

Para optar el Título Profesional de Licenciado en Tecnología  
Médica, Área de Laboratorio Clínico y Anatomía Patológica

**AUTOR**

Yonh Noel Yance Taype

**ASESOR**

Carlos Raúl Sevilla Andrade

**Lima – Perú**

**2015**

# **Agradecimientos**

En primer lugar, agradecer a Dios por haberme dado lo más grande, la vida. Quiero agradecer además, a mi familia, a todos mis colegas integrantes del área de Inmunología y Patología del INEN que con su experiencia, dedicación, y exigencia siempre mantuvieron vivo en mí el interés por la constante superación. Mis amigos son. Lic. Raúl Sevilla, Dr. Ronald Henry Mendoza Choque, Dr. Luis Cano, Dra. Juliana Fuentes, Dra. Miriam Conde, Lic. Edith Montañez, Lic. Enrique Aranda, Lic. Ulises Pereyra entre otros nunca menos importantes.

# Dedicatoria

A mis padres, por su apoyo constante y fuente diaria de ánimo.

A toda mi familia por su incondicional apoyo.

A todos los pacientes del INEN, pudiendo continuar con nuevos estudios que contribuyan en la mejora de su tratamiento.

## RESUMEN

**Introducción:** el cáncer diferenciado de tiroides es la neoplasia endocrina más común, en esta neoplasia se consideran a 2 subtipos el cáncer papilar y el cáncer folicular, ambas neoplasias son de buen pronóstico, el tratamiento es la tiroidectomía y ablación con  $^{131}\text{I}$ , el monitoreo se realiza mediante el dosaje de tiroglobulina (Tg), que tiene como principal interferente la presencia de anticuerpos anti-tiroglobulina (Ac-Tg) que invalidan su medición. **Objetivos:** Detectar la presencia de Ac-Tg durante el monitoreo de pacientes del INEN con cáncer diferenciado de tiroides. **Diseño:** Estudio descriptivo transversal retrospectivo. **Institución:** Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas Lima, Perú. **Material:** registros de las historias clínicas con monitoreo, de enero-junio 2015 **Principales medidas de resultados:** Presencia de Ac-Tg **Resultados:** del total de 196 registros, 190 correspondieron carcinoma papilar (96,9 %) y un total de 6 correspondieron al carcinoma folicular (3,1%) con una relación hombre mujer 1:6 , se reportaron 35 pacientes (17,9 %) con anticuerpos positivos (>115 UI/mL). **Conclusiones:** Con los resultados se demuestra que existe una similitud en cuanto a los datos epidemiológicos reportados; en comparación con los datos reportados en la literatura internacional, también es sugerente continuar con los estudios de los Ac-Tg como posible marcador tumoral. **Palabras clave:** cáncer diferenciado de tiroides (CDT), cáncer papilar, cáncer folicular, Tg, Ac-Tg.

## SUMMARY

**Introduction:** differentiated thyroid cancer is the most common endocrine malignancy, consider this neoplasia 2 subtypes papillary and follicular cancer, both neoplasms are good prognosis, treatment is thyroidectomy and  $^{131}\text{I}$  ablation, monitoring is performed by the dosage of thyroglobulin, whose main interfering the presence of thyroglobulin antibodies that invalidate measurement. **Objectives:** To detect the presence of thyroglobulin antibodies for monitoring INEN patients with differentiated thyroid cancer. **Design:** Retrospective cross-sectional study. **Institution:** National Institute of Neoplastic Diseases Lima, Peru. **Material:** records of medical records with monitoring, from January to June 2015 **Main outcome measures:** Presence of thyroglobulin antibodies **Results:** total of 196 records , 190 were for papillary (96,9%) carcinoma and a total of 6 corresponded to follicular carcinoma (3,1%) with a male female ratio 1:6, 35 patients were reported (17,9%) antibody-positive (>115 UI/mL). **Conclusions:** The results demonstrate that there is a similarity in terms of the epidemiological data reported; compared with data reported in the international literature, it is also suggestive continue with studies of tumor marker antithyroglobulin antibody as possible. **Keywords:** differentiated thyroid cancer (DTC), papillary cancer, follicular cancer, thyroglobulin, antithyroglobulin antibody.

# ÍNDICE

1.	DATOS GENERALES	01
2.	<b>Capítulo I</b>	
	INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS	06
3.	<b>Capítulo II</b>	
	MÉTODOS	30
4.	<b>Capítulo III</b>	
	RESULTADOS	35
5.	<b>Capítulo IV</b>	
	DISCUSIÓN	41
6.	<b>Capítulo V</b>	
	CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	45
7.	<b>Capítulo VI</b>	
	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	48
8.	<b>Capítulo VII</b>	
	ANEXOS	56

## **Capítulo I:**

# **INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS**

# 1. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

## 1.1 Introducción

El cáncer diferenciado de tiroides (CDT) es la neoplasia endocrina más común, con una incidencia que viene incrementándose exponencialmente en todo el mundo <sup>[1]</sup>. Según la estadística oficial publicada en 2013, en el período del 2006 a 2011, de los cuales el 2,7% (2 952 casos) pertenecen a neoplasias de la tiroides <sup>[2]</sup>. El cáncer de tiroides es poco común, sin embargo resulta ser la neoplasia maligna más frecuente del sistema endócrino. El CDT incluye a las variantes papilar y folicular, que suelen relacionarse con un excelente pronóstico. El CDT comprende el 90% de los cánceres de tiroides <sup>[3] [4] [5]</sup>. Pese al incremento de su incidencia su mortalidad decrece gracias al uso de nuevas tecnologías para la detección precoz y el monitoreo de paciente diagnosticado. El CDT parece tener predilección por el sexo femenino con una relación de 4,4:1 <sup>[6]</sup>. En esta predilección se han involucrado tanto, la edad de la menarquia y su relación con el carcinoma papilar del tiroides y también una susceptibilidad genética específica del receptor de hormonas sexuales en la patogénesis de los carcinomas tiroideos <sup>[7]</sup>. La tiroidectomía, la ablación con <sup>131</sup>I y la supresión con hormona tiroidea son el eje del tratamiento del cáncer diferenciado <sup>[6], [8]</sup>. La Tiroglobulina (Tg) sérica y la ecografía de cuello son las herramientas esenciales para el seguimiento posquirúrgico de los pacientes con cáncer diferenciado de tiroides, ya que en ausencia de Ac-Tg, un valor de Tg < 0,5 ng/mL bajo estimulación con TSH recombinante humana (rhTSH) tiene una probabilidad del 98%-99,5% para identificar pacientes libres de enfermedad o posible metástasis <sup>[8]</sup>.

La presencia de Ac-Tg en pacientes con CDT se presenta entre el 10% y 30% de los casos <sup>[9]</sup>, lo que interfiere con la determinación de Tg en suero ya sea subestimando o sobreestimando sus niveles y elimina su valor como marcador de la presencia de tejido tiroideo. <sup>[9], [10]</sup> Por otra parte algunos investigadores indican que; la presencia de Ac-Tg y su comportamiento pueden considerarse como un marcador para la actividad tumoral, ya que los pacientes con Ac-Tg en el suero, al ser sometidos a tiroidectomía total y dosis ablativa con <sup>131</sup>I, quedan libres de enfermedad, deberían reducir la producción de Ac-Tg debido a la falta de estímulo

antigénico proveniente del tejido normal como neoplásico. Sobre esta base, algunos autores han sugerido que los Ac-Tg podrían ser utilizados como marcadores indirectos de persistencia o recidiva tumoral<sup>[8], [10]</sup>. El estudio realizado por Campino J. et al, sugiere que la persistencia de concentraciones elevadas de Ac-Tg podría ser un marcador útil de persistencia o recidiva de enfermedad tumoral<sup>[9]</sup>, de la misma manera que Sosa C. et al, informan en su publicación acerca de los diferentes patrones de comportamiento de los Ac-Tg y su utilidad como marcador tumoral del cáncer diferenciado de tiroides.<sup>[11]</sup>

### **Antecedentes**

Los Ac-Tg son el principal interferente en la medición de la Tg para monitoreo de los pacientes con CDT, muchos estudios tratan de describir la importancia de estos anticuerpos, principalmente como marcador sustituto de la Tg.

En Chile **Iván Quevedo L, Carmen Campino J et al. 2002** concluyeron en una serie de 26 pacientes con CDT y Ac-Tg positivos, que: 1) La evolución temporal de la concentración de los Ac-Tg no alcanzó a mostrar una correlación significativa con persistencia o recidiva tumoral, lo que podría deberse al pequeño número de pacientes con recidiva así como a un limitado tiempo de seguimiento. 2) El fenómeno autoinmune es frecuente. 3) Al año post tratamiento, la concentración de Ac-Tg fue significativamente mayor en los pacientes con tiroiditis inmunológica, independiente de la presencia o ausencia de recidiva. 4) La presencia de Ac-Tg se encontró en un amplio margen de concentraciones.

Años después en Chile **Carmen Campino J. 2004**, realizó un seguimiento durante 8 años en una serie de pacientes con Ac-Tg detectables en el posoperatorio, 15 presentaron recidiva y 29 fueron considerados libres de enfermedad. La recidiva fue del tipo ganglionar cervical. Dado que las concentraciones de Ac-Tg expresadas en UI/ml se encontraron en un amplio rango de valores se expresaron como mediana y valores mínimo y máximo. Estas concentraciones fueron significativamente más bajas ( $p < 0,05$ ) en los pacientes sin recidiva que en los pacientes con recidiva. Estos resultados sugieren que la persistencia de



concentraciones elevadas de Ac-Tg podría ser un marcador útil de persistencia o recidiva de enfermedad tumoral.

Tres años más tarde **Velasco LS, Solar GA, Cruz OF, et al. 2007** publicaron en Chile dos casos de Carcinoma papilar de tiroides que presentaron una recidiva tumoral cervical, en los cuales la determinación de Tg sérica estimulada en ausencia de Ac-Tg resultó negativa. En estos casos la recidiva fue diagnosticada por exámenes complementarios, como la ecotomografía cervical y la exploración sistémica. Las razones por las cuales la medición de Tg podría ser indetectable en pacientes con recidiva son múltiples. La más conocida por los clínicos es la interferencia con Ac-Tg.

Años después en Argentina el 2014 **Pitoia F, Califano I, et al.** Realizaron el “*Consenso intersocietario sobre tratamiento y seguimiento de pacientes con cáncer diferenciado de tiroides*”. Donde recomiendan los siguientes puntos. 1) La Tg es un marcador tejido específico y está presente en el suero de la mayoría de los pacientes con CDT. La Tg sérica prequirúrgica parecería correlacionar con el tamaño tumoral, aunque un nivel normal no excluye la presencia de CDT, por lo que su utilidad como marcador prequirúrgico no se encuentra validada por ende se recomienda: La determinación prequirúrgica de Tg en forma sistemática no está recomendada por los participantes del consenso. 2) Los Ac-Tg están presentes aproximadamente en el 25 % de los pacientes con antecedentes de CDT. El conocer la existencia de Ac-Tg positivos en un paciente con CDT permite inferir que la medición de Tg en el seguimiento puede estar interferida, por ende recomienda: La determinación de Ac-tg ultrasensibles en la evaluación prequirúrgica se considera de relevancia para conocer la probable interferencia que tendremos en la medición de Tg en el seguimiento.

## PATOLOGÍA TIROIDEA

Se pueden distinguir aquellas que alteran su forma o nivel de función y las neoplasias. En general las personas con patología presentan alguna de las siguientes situaciones:

- a) Síntomas derivados de la exposición de los tejidos periféricos a concentraciones elevadas de hormona tiroidea (tirotoxicosis y/o hipertiroidismo: ver clasificación *cuadro 1*).

**CUADRO 1**

### Clasificación de la tirotoxicosis

**Producción excesiva y sostenida de hormonas tiroideas (hipertiroidismo)** Tiroiditis de otra causa

Enfermedad de Graves

Amiodarona

Bocio tóxico multinodular

Postradiación

Adenoma tóxico (enfermedad de Plummer)

Palpación vigorosa

Inducido por yodo (Jod-Basedow)

Ingesta de hormona tiroidea

Raras

Sobresustitución

Adenoma hipofisario productor de TSH

Tratamiento supresivo con T4

Resistencia hipofisaria a T3 y T4

Tirotoxicosis facticia

Tumor trofoblástico

Raras

**Sin hipertiroidismo**

Struma ovarii

Tiroiditis linfocítica con tirotoxicosis transitoria (tiroiditis indolora, tiroiditis silente, tiroiditis postparto)

Carcinoma tiroideo folicular metastásico

Tiroiditis subaguda

TSH: tirotropina; T3: tiroxina; T4: triyodotironina.

- b) Síntomas de deficiencia de hormona tiroidea (hipotiroidismo ver clasificación: *Cuadro 2*).

**CUADRO 2**

### Clasificación del hipotiroidismo

**Hipotiroidismo primario**

Déficit o exceso de yodo

Tiroiditis crónica autoinmune (tiroiditis de Hashimoto)

Enfermedades infiltrativas

Con bocio

Estruma de Riedel

Forma atrófica idiopática

Hemocromatosis, sarcoidosis, amiloidosis

Postablatoivo (iatrogénico)

Congénito

Tratamiento con yodo-131 (131I)

Agenesia o disgenesia tiroidea

Postiroidectomía

Defectos enzimáticos de la síntesis hormonal

Radioterapia externa

**Hipotiroidismo central**

Hipotiroidismo transitorio

Déficit de TSH

Tiroiditis silente

Hipopituitarismo

Tiroiditis postparto

Déficit aislado de TSH

Tiroiditis subaguda granulomatosa (de De Quervain)

Déficit de TRH

Fármacos

**Resistencia generalizada a hormonas tiroideas**

Tionamidas

TRH: hormona liberadora de tirotropina; TSH: tirotropina.

Litio

Amiodarona

Interferón- $\alpha$

Inhibidores de tirosinquinasa (sunitinib)

- c) Aumento del tamaño de la glándula (bocio), que puede ser difuso o nodular. Las neoplasias tiroideas; benignas y malignas se presentan como lesiones nodulares únicas o múltiples, palpables o no. (ver clasificación de neoplasias. Cuadro 3)

### CUADRO 3

#### Clasificación de las neoplasias tiroideas

##### Tumores epiteliales primarios

De células foliculares

Adenoma folicular

Carcinomas

Diferenciados

Papilar \*

Folicular \*

Poco diferenciados

Insular

Otros

Indiferenciados

Anaplásico

De células C

Carcinoma medular

Mixtos de células C y foliculares

Carcinoma mixto

folicular-medular

##### Tumores no epiteliales primarios

Linfoma tiroideo

Sarcomas

##### Carcinoma metastásico

Mama

Riñón

Otros

(\*) se describen en el estudio presente

- d) Otra situación clínica frecuente son las alteraciones en los niveles de hormonas tiroideas: triyodotironina (T3), tiroxina (T4) y hormona estimulante de la glándula tiroides (TSH). en pacientes relativamente asintomáticos.

## EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN TIROIDEA: PRUEBAS DE LABORATORIO

La función tiroidea está finamente regulada, fundamentalmente, por la hormona estimulante de la tiroides (TSH), secretada por la hipófisis, que se encuentra a su vez bajo el control hipotalámico (Eje Hipotálamo-Hipófisis-Tiroides).  
Figura 1.

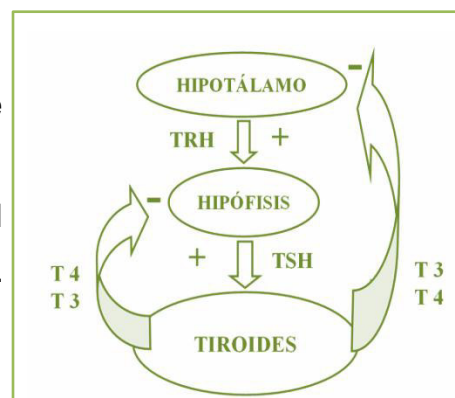


Fig. 1 Regulación Endócrina del eje Hipotálamo hipófisis-tiroides

La TSH, sintetizada por la hipófisis, en las células tiotropas adenohipofisarias es almacenada en los gránulos secretorios y liberada a la circulación por acción de la TRH (hormona liberadora de tiotropina). La interacción de la TSH con su receptor localizado en la membrana basal del tirocito, aumenta la síntesis de las hormonas tiroideas (T4 y T3) en los folículos, además de estimular la liberación de T4 y T3 hacia la circulación sistémica. <sup>[12] [13]</sup>

Las hormonas tiroideas se unen a proteínas de transporte, como la globulina fijadora de hormona tiroidea, albúmina y prealbúmina ligadora tiroidea. Solo una pequeña cantidad de la hormona permanece libre; esta fracción es la biológicamente activa y se encuentra disponible para actuar a nivel tisular, alrededor del 0,1% de la T4 y el 1% de la T3 se encuentran libres en suero. La T4 se produce exclusivamente en la glándula tiroides (80-100 mg/día) y se considera una prohormona, mientras que la T3 es la hormona biológicamente activa, contrariamente a la T4, tan sólo el 20% de la T3 se debe a la secreción directa de la glándula tiroides, el 80% restante se produce en tejidos extratiroideos por monodesyodación de la T4, de cual el 40% se desyoda a T3 en el hígado y el riñón, mediante la desyodasa de tipo I.

Los niveles circulantes de T4 y T3 regulan la secreción tanto de TRH como de TSH a través de una retroalimentación negativa (Figura 1). La molécula efectora de dicha retroalimentación negativa es principalmente la T3 y aunque ésta puede entrar directamente desde el plasma a la célula tirotropa, tiene más importancia aquella generada localmente dentro de la hipófisis por monodesyodación de la T4 mediante la enzima desyodasa tipo II.

A nivel de la pituitaria, la T3 inhibe la expresión de los genes de TSH y la liberación posterior de esta hormona, inducida por TRH. A nivel hipotalámico los receptores para la T3 inhiben la expresión del gen de TRH así como su síntesis. <sup>[13]</sup>

### **Funciones Fisiológicas de las hormonas tiroideas**

Las hormonas tiroideas aumentan la transcripción de una gran cantidad de genes. El efecto general de las hormonas tiroideas consiste en la activación de la transición nuclear de un gran número de genes. Por consiguiente, en casi todas las células del organismo se sintetiza una gran proporción de enzimas proteicas,

proteínas y otras sustancias, el resultado neto es un aumento generalizado de la actividad funcional de todo el organismo. Las hormonas tiroideas incrementan las actividades metabólicas de casi todos los tejidos del organismo, las hormonas tiroideas cumplen múltiples funciones como las siguientes <sup>[7]</sup>:

1. Aumenta las siguientes funciones:

- Flujo sanguíneo.
- Frecuencia cardíaca.
- Respiración.
- Motilidad digestiva.
- Excitación del sistema nervioso central.
- Metabolismo basal.
- Estimula el metabolismo de los hidratos de carbono.
- Metabolismo de los lípidos.
- La necesidad de vitaminas.

2. Disminución del peso corporal.

### **A) Hormona estimulante del tiroides (TSH)**

La hipófisis es extraordinariamente sensible a mínimos aumentos o descensos en las concentraciones de hormonas tiroideas, respondiendo con un cambio en los niveles de TSH en escala logarítmica. Los niveles de TSH están aumentados en el hipotiroidismo y bajos o indetectables en la tirotoxicosis. Debe ser la primera prueba de laboratorio indicada para determinar alteraciones funcionales de la glándula tiroides, ya que su nivel plasmático constituye un marcador muy sensible y específico de la función tiroidea. Diferentes guías clínicas aconsejan la determinación inicial de TSH para la valoración de la función tiroidea, sin embargo la condición que debe cumplir una metodología de tercera generación es tener una sensibilidad funcional  $< 0,02$  mUI/L. <sup>[14]</sup>

Utilización clínica de la determinación de TSH:

1. Detección del eutiroidismo.
2. Detección de hipotiroidismo e hipertiroidismo clínicos.

3. Detección de la disfunción tiroidea subclínica (especialmente el hipertiroidismo subclínico).
4. Sirve como método de screening en situaciones de sospecha de disfunción tiroidea.
5. Diferenciación entre el hipotiroidismo primario y secundario (hipofisiario).
6. Monitorización del tratamiento sustitutivo con hormona tiroidea (a partir de las 4 - 6 semanas).
7. Monitorización del tratamiento del hipertiroidismo (a partir de los primeros 2 - 3 meses).

### **B) T4 Libre (T4L)**

Es la determinación más importante ya que nos acerca al verdadero estado funcional de la glándula tiroides. La T4 libre (no unida a proteínas, que representa aproximadamente el 0,02%) aumenta en el hipertiroidismo y disminuye en el hipotiroidismo. Conjuntamente con la determinación de TSH permitirá un diagnóstico y tratamiento eficaz de la mayoría de las patologías tiroideas. Toda la hormona circulante se produce íntegramente en el tiroides. Los niveles normales de T4L oscilan entre 0,7 - 1,8 ng/dL (9 - 23 pmol/L).

Utilidades de la determinación de T4 - libre:

1. Confirmación de la disfunción tiroidea.
2. Seguimiento del hipotiroidismo secundario o terciario tratado con tiroxina.
3. Monitorización inicial (3 - 6 primeros meses) de la recuperación funcional del tiroides tras el tratamiento del hipertiroidismo.

### **C) T3 Total (T3T)**

La triyodotironina (T3) es la principal hormona responsable de los efectos de las hormonas tiroideas sobre los distintos órganos diana. La mayor parte de la T3 (3,5,3'-triyodotironina) se forma de manera extratiroidea, particularmente en el hígado, por desyodación enzimática de la T4. Por esto, la concentración de T3 en suero refleja más bien el estado funcional del tejido periférico que la tasa de secreción de la glándula tiroides. La conversión disminuida de T4 a T3 provoca la

reducción de la concentración de T3. Este fenómeno ocurre bajo la influencia de fármacos tales como el propranolol, los glucocorticoides o la amiodarona, así como en enfermedades extratiroideas graves y se lo denomina “síndrome de la T3 baja”. Si bien la T3, al igual que la T4, se encuentra en más de su 99 % fijada a proteínas de transporte, su afinidad con las proteínas es alrededor de 10 veces menor a la de la T4. Los niveles normales de T3T oscilan entre 0,8-2,0 ng/mL (1,3-3,1 nmol/L).

Utilidades de la determinación de la T3T:

1. Diagnóstico de los hipertiroidismos por T3. Esta entidad supone el 5 % de los hipertiroidismos y se presenta clínicamente como una tirotoxicosis con valores de T4T y T4L normales y TSH suprimida.
2. Detectar el hipertiroidismo en estadio precoz.
3. Diagnóstico de la tirotoxicosis facticia.

### **CÁNCER DIFERENCIADO DE TIROIDES (CDT)**

La glándula tiroides es lugar de enfermedades de distinta naturaleza, entre las que destacan por su frecuencia el cáncer diferenciado y con menor frecuencia, los carcinomas poco diferenciados, estos últimos incluyen al cáncer medular y el cáncer anaplásico, que no serán tratados en este estudio. El CDT representa más del 90% del total de las neoplasias endocrinas y corresponde al 1% de todos los cánceres en el ser humano, esta neoplasia incluye al carcinoma papilar y al carcinoma folicular, que suelen relacionarse con un excelente pronóstico.

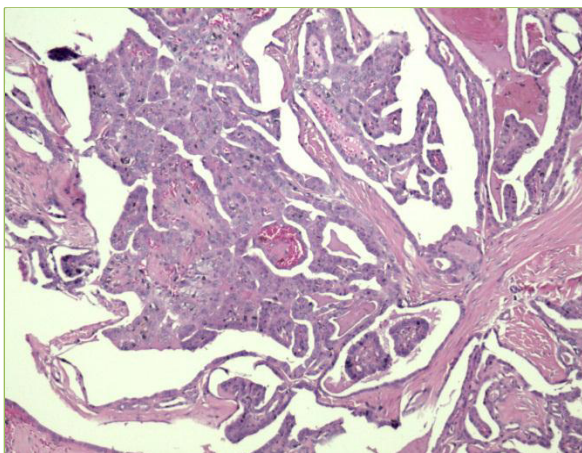
#### **Manifestaciones clínicas**

La mayoría se descubren incidentalmente por el paciente, como una tumoración en el cuello o por un hallazgo fortuito en una prueba complementaria. Un nódulo tiroideo es altamente sospechoso de malignidad si es de consistencia dura, tamaño mayor de 4 cm, adherido a estructuras vecinas, de rápido crecimiento, con signos compresivos de estructuras vecinas (disfonía, dificultad para deglución), historia familiar de cáncer tiroideo o de radiación previa y adenopatías locorregionales. Generalmente no cursan con síntomas de disfunción tiroidea y

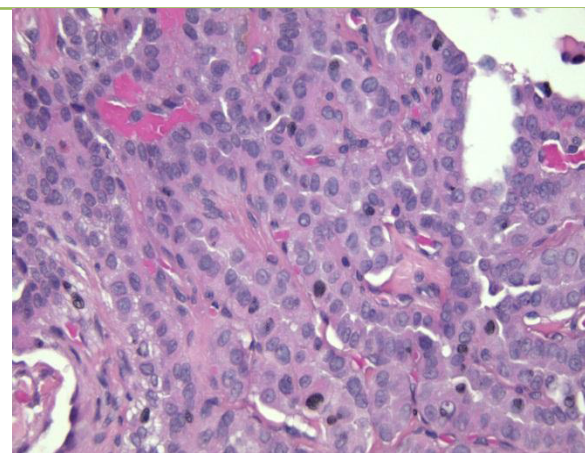
ocasionalmente debutan con nódulos metastásicos cervicales, síntomas pulmonares por metástasis o con fractura ósea patológica.

### **Carcinoma papilar (CP)**

Es un tumor epitelial maligno que muestra evidencia de diferenciación folicular y características nucleares distintivas. Inmunohistoquímicamente sus células son positivas para Tg y el factor tiroideo de transcripción (TTF-1). Es la neoplasia tiroidea más frecuente, con una incidencia mayor en el sexo femenino. Se caracteriza por ser una neoplasia de baja malignidad, con una supervivencia superior al 98% a los 5 años de seguimiento. Se descubre generalmente por un nódulo palpable o una adenopatía cervical. La punción por aspiración con aguja fina (PAAF) desempeña un papel fundamental en el diagnóstico prequirúrgico y de metástasis cervicales. Generalmente metastatiza por vía linfática, pero también puede producir metástasis hematógenas en órganos distantes. *Fig 2 y 3.*



*Fig. 2*



*Fig. 3*

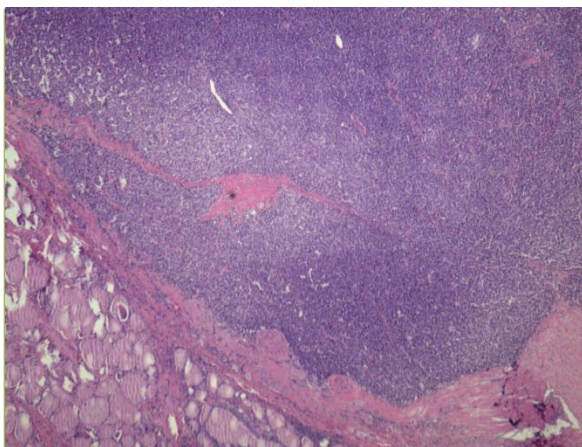
***Carcinoma papilar de tiroides patrón clásico-Departamento de Patología- INEN  
(Cortesía del Dr. L. Cano)***

### **Carcinoma folicular (CF)**

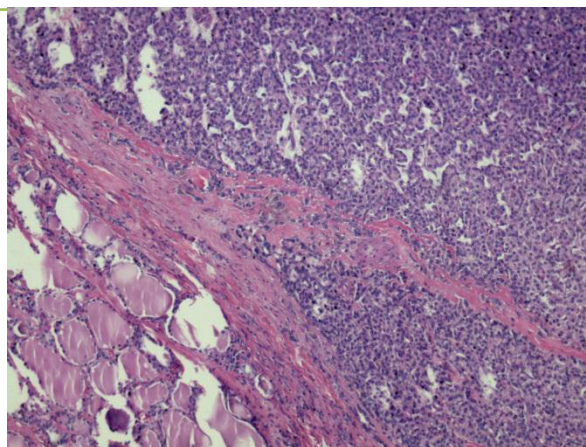
Es un tumor epitelial maligno que muestra diferenciación celular folicular y carencia de los rasgos nucleares diagnósticos de carcinoma papilar. Inmunohistoquímicamente sus células son Tg y TTF-1 positivas. Su incidencia es del 10 al 15% de los tumores malignos clínicamente evidentes. La incidencia es más elevada en áreas geográficas deficitarias de yodo. Aparece más



frecuentemente en mujeres que en varones y usualmente en personas mayores en la quinta década y son raros en niños. Una de las características distintivas es la invasión capsular. *Fig 4 y 5.*



*Fig. 4*



*Fig. 5*

***Carcinoma folicular de tiroides patrón clásico-Departamento de Patología- INEN  
(Cortesía del Dr. L. Cano)***

## **A) FACTORES DE RIESGO**

### **a) Sexo**

Es notable su predilección por el sexo femenino (4,4:1) respecto al sexo masculino <sup>[6]</sup>. En esta predilección se han involucrado tanto, la edad de la menarquia y su relación con el carcinoma papilar del tiroides y también una susceptibilidad genética específica del receptor de hormonas sexuales en la patogénesis de los carcinomas tiroideos. <sup>[7]</sup>

### **b) Edad**

El cáncer de tiroides es raro en la infancia, aunque un nódulo solitario puede ser maligno hasta en un 50% de los casos. La incidencia de cáncer de tiroides aumenta de un 3% antes de los 20 años a un 8% hacia los 80. La edad promedio (para muchas series) al momento del diagnóstico del carcinoma diferenciado variante papilar es entre la mitad de los 40 y el principio de los 50.

### **c) Dieta**

En algunas áreas del mundo en las que las dietas de las personas son bajas en yodo, son zonas de bocio endémico y por lo tanto la incidencia de tumores benignos y malignos (carcinoma folicular) de la glándula tiroidea tiene una incidencia muy alta.

### **d) Radiación**

La exposición a la radiación ionizante es un factor de riesgo probado para el cáncer de tiroides. Las fuentes de tal radiación incluyen ciertos tratamientos médicos y precipitación radiactiva de las armas nucleares o accidentes en plantas energéticas. Haber recibido tratamientos de radiación dirigidos a la cabeza o al cuello durante la infancia constituye un factor de riesgo del cáncer de tiroides. El riesgo depende de la cantidad de radiación administrada y la edad del niño. En general, el riesgo aumenta cuando se administran mayores dosis y mientras menos edad tenga el paciente al momento del tratamiento. Antes de los años '60, se trataba a los niños algunas veces con bajas dosis de radiación para cosas que hoy día no usaríamos radiación, como el acné, infecciones con hongos en el cuero cabelludo, o amígdalas o adenoides agrandadas. Posteriormente, se descubrió que las personas que se sometieron a estos tratamientos tienen un mayor riesgo de cáncer de tiroides. La radioterapia administrada a los niños para algunos cánceres, como linfoma, tumor de Wilms y neuroblastoma también aumenta el riesgo. Los cánceres de tiroides que se originan después de la radioterapia no son más graves que los otros cánceres de tiroides. [7], [15]

### **e) Factores genéticos**

Se ha conocido la existencia de carcinomas tiroideos diferenciados, es decir, papilares y foliculares entre grupos de padre - hijo, asociado a menudo con halotipo HLA B - 7, DR - 1. De la misma manera uno de cada 3 carcinomas medulares de tiroides, resulta como consecuencia de heredar un gen anormal llamado RET [7]. Las alteraciones genéticas más frecuentes

del carcinoma papilar son el reordenamiento RET/PTC y de TRK, mutaciones de RAS y mutaciones de BRAF [7], [16]-[18]. Se ha descrito la asociación del RET/PTC3 con las variantes sólida y de células claras, y el antecedente de radiación. Dentro de las alteraciones genéticas más frecuentes en el carcinoma folicular se han descrito: desequilibrio cromosómico, reordenamiento PPAR $\gamma$ , mutaciones RAS, TP53PTEN,  $\beta$ -catenina. [19]

## **B) DIAGNÓSTICO**

La presencia de un nódulo tiroideo con algún criterio radiológico de malignidad como la presencia de microcalcificaciones, un margen nodular irregular, flujo vascular intralesional o hipoecogenicidad, hace recomendable solicitar una punción con aguja fina (PAAF). La punción con aguja fina es una excelente herramienta de diagnóstico del carcinoma papilar de tiroides [20]. El rendimiento es altísimo para el diagnóstico del carcinoma papilar de tiroides con un 1% de falsos positivos y 2% de falsos negativos. [21] en comparación con el carcinoma papilar el diagnóstico por punción con aguja fina del carcinoma folicular es imposible, ya que es necesario reconocer invasión vascular y/o de la cápsula lo que no es posible determinar con este tipo de examen.

Se prefiere diagnosticar: “lesión folicular, se sugiere completar estudio con examen de la pieza quirúrgica”. Cuando el extendido es muy celular, frecuentes microfolículos, áreas sólidas y trabéculas. Vale la pena recordar que la atipia nuclear no es sinónimo de malignidad.

### **a) Pruebas de laboratorio**

La determinación de tirotropina (TSH) sérica, tiroxina libre (T4L), triyodotironina libre (T3L) ofrecen escaso valor al diagnóstico diferencial de los nódulos tiroideos. La Tg sérica no tiene valor en el diagnóstico ya que sus niveles se correlacionan con el tamaño y no con la naturaleza del nódulo.

### **b) Ecografía cervical de alta resolución**

Es la técnica de imagen más exacta para el diagnóstico de nódulos tiroideos y es el procedimiento obligatorio al descubrir un nódulo por palpación. Sirve para identificar las características y el tamaño del nódulo dominante y de otros nódulos no palpables, así como de guía para realizar citología por PAAF.

### **c) Tratamiento: Cirugía**

Para decidir la cirugía que se va a realizar se debe evaluar la extensión del tumor primario (manejo local) y la presencia de metástasis en los linfonodos cervicales (manejo regional). La necesidad de una tiroidectomía total en todos los pacientes ha sido ampliamente debatida. La morbilidad es muy baja, permitiendo realizar la tiroidectomía total en forma muy segura. Dado que la gran mayoría de los carcinomas diferenciados de tiroides son de menos de 4 cm y no invaden las estructuras circunvecinas, la tiroidectomía total es suficiente en aproximadamente el 80 - 85 % de los casos <sup>[22], [23]</sup>. Las ventajas de esta aproximación incluyen:

1. Disminución de la recurrencia local
2. Posibilita el tratamiento con yodo radioactivo para el manejo de la enfermedad microscópica
3. Permite realizar un seguimiento con Tg.

### **d) Yodo Radioactivo ( <sup>131</sup>I)**

El uso del radioyodo post quirúrgico en el manejo del carcinoma papilar de tiroides cumple diversas funciones:

Ablación: permite la erradicación de los remanentes de tejido tiroideo normal asegurando la posibilidad de contar con la Tg (proteína específica) como marcador plasmático para el seguimiento tumoral.

Tratamiento: Irradiación localizada de enfermedad tumoral persistente conocida o desconocida al momento del tratamiento. La avidéz por el yodo de las células tiroideas y de la mayor parte de las células tumorales permite

que el yodo radioactivo sea captado por éstas. Dada la gran prevalencia de enfermedad linfática microscópica, el uso del yodo radioactivo y el rastreo sistémico, permite descubrir enfermedad oculta y tratarla a la vez. La dosis de  $^{131}\text{I}$  se administra aproximadamente a las 4 semanas de la tiroidectomía con niveles de TSH > 30 mUI/L para maximizar la captación de yodo [5], [19]. A los siete días de la dosis se realiza el rastreo sistémico total del cuerpo para localizar el remanente y visualizar posibles metástasis.

### **C) MONITOREO DEL CDT**

Consiste en anamnesis, exploración física y datos complementarios; debe realizarse por un equipo interdisciplinario y mantenerse durante toda vida. Tiene como principal objetivo:

- Vigilar la posibilidad de recurrencia tumoral para tratar precozmente.
- Identificar a los pacientes libres de enfermedad para evitarles sobretratamiento con  $^{131}\text{I}$ , o supresión excesiva con LT4 (levo tiroxina).

El laboratorio clínico cumple un rol importante con el dosaje de los siguientes analitos:

#### **a) Tiroglobulina sérica**

La Tg es una glicoproteína sintetizada exclusivamente por las células foliculares tiroideas y constituye 75% del contenido proteico de la glándula tiroides, el gen que codifica para proteína se encuentra en el cromosoma 8 y está constituido por más de 300 kb y 48 exones, codificando una proteína de 660 kDa. Su síntesis es estimulada a través de la activación del receptor de hormona estimulante de la tiroides (TSH), al igual que la síntesis de hormonas tiroideas [24], [25]. A su vez, es el precursor para la síntesis de hormonas tiroideas. Secretada por el tejido tiroideo normal o neoplásico es usada como un sensible marcador de la persistencia o recurrencia de las neoplasias tiroideas. [14], [25]

### **a.1) Métodos de Determinación**

La utilidad clínica de la determinación sérica de la Tg en el seguimiento de pacientes con CDT va estrechamente ligada a la sensibilidad, la precisión y la especificidad de la metodología usada. En la actualidad coexiste en el mercado un gran número de métodos de determinación, ya sean inmunoanálisis competitivos o inmunométricos (IMA), que durante la última década han ido reemplazando a los radioinmunoanálisis (RIA), debido a la ventaja que supone su fácil automatización, su mayor sensibilidad, sus menores tiempos de incubación y su marcaje más estable. El conocimiento adecuado de los métodos de determinación de la Tg y sus limitaciones es imprescindible para una correcta interpretación de los resultados obtenidos por la metodología. <sup>[25]-[27]</sup>

### **a.2) Estandarización**

La variabilidad entre los resultados producidos por diferentes inmunoanálisis puede llegar a ser tan amplia que distintos métodos pueden dar cifras de Tg completamente diferentes para una misma muestra de suero. Esto imposibilita la comparación de los datos de diferentes estudios publicados así como el seguimiento de pacientes que se realicen el dosaje de Tg en diferentes laboratorios. Desde el desarrollo del material de referencia CRM-457, la adopción de este estándar por la mayoría de los fabricantes de inmunoanálisis de Tg ha reducido significativamente, pero no eliminado, la variabilidad entre métodos<sup>[25],[27]</sup> ya que los ensayos de inmunoanálisis estandarizados frente al CRM-457 también pueden diferir en el resultado producido para una misma muestra en gran proporción. Estas diferencias entre métodos se atribuyen a diferentes especificidades de los anticuerpos de medida usados por los distintos fabricantes, así como a diferencias en la producción de la matriz usada para diluir los estándares y los sueros de pacientes. Esta variabilidad intermétodos es mayor que el máximo de imprecisión recomendada para el seguimiento individual de pacientes con CDT, razón por la cual no se aconseja el uso de diferentes métodos en el seguimiento de estos pacientes.

### **a.3) Sensibilidad**

Las concentraciones de Tg en suero deberían determinarse mediante metodologías lo suficientemente sensibles como para detectar recurrencias tempranas. Las técnicas que no poseen una sensibilidad suficiente para detectar Tg en personas con concentraciones en el límite inferior de los valores de referencia no son adecuadas para el seguimiento de pacientes con CDT. Los ensayos de Tg sérica son comparados de acuerdo con la sensibilidad funcional, esta es definida como la mínima concentración de Tg que puede ser medida con 20% de variación empleando sueros Ac-Tg negativos. La sensibilidad funcional para un inmunoanálisis de Tg debe determinarse a partir del perfil de imprecisión interserial obtenido durante al menos 6 meses, período considerado representativo del intervalo mínimo usado en el seguimiento de pacientes con CDT. Algunos autores aconsejan que la sensibilidad funcional no deba superar en ningún caso la cifra de 1 ng/ml. <sup>[27]</sup>

### **a.4) Precisión**

La recurrencia y progresión del CDT puede manifestarse en un rápido o lento crecimiento de la masa tumoral. Cuando los tumores tiroideos están bien diferenciados los niveles séricos de Tg se correlacionan con la masa tumoral. Para detectar cambios en la masa tumoral es esencial una buena precisión en todo el rango de trabajo del ensayo de Tg y ser mantenida durante un tiempo prolongado de seguimiento. Los actuales ensayos de Tg sérica presentan una precisión interensayo subóptima durante el tiempo (6-12 meses) usualmente empleado en la evaluación periódica de la Tg, una alta imprecisión interserial puede retrasar la detección de una recidiva o progresión de la enfermedad. La fluctuación de la precisión entre ensayos de un mismo método es un hecho bien conocido y es por causa de la influencia de múltiples factores preanalíticos y analíticos. El nivel de variabilidad máximo aceptado para los métodos IMA usados en el

seguimiento de pacientes con CDT y expresado como coeficiente de variación es  $\leq 5\%$  [25], [27]

#### **a.5) Interferencia por los Ac-Tg**

La interferencia que provocan los Ac-Tg sobre la cuantificación de Tg sérica ha sido reconocida por más de 30 años. Sin duda, esta interferencia constituye el problema analítico más serio que compromete la utilidad de la Tg sérica; y si se considera que la prevalencia de estos autoanticuerpos en el CDT es mayor ( $\approx 25\%$ ) que la encontrada en la población general ( $\approx 10\%$ ). Actualmente, ningún método de Tg está libre de esta interferencia, aunque algunos resultan ser más resistentes que otros. [25], [27] En presencia de los Ac-Tg, las moléculas de Tg circulan en 2 formas: libres o formando inmunocomplejo. La medición de la fracción total (Tg libre + Tg: Ac-Tg) es el mejor estimado de la secreción de Tg por el tumor. Desafortunadamente, la mayoría de los métodos actuales no miden en realidad los niveles totales de Tg en presencia de los Ac-Tg. Los Ac-Tg provocan tanto una sobrevaloración como una subvaloración de la concentración de Tg, en dependencia del método y del suero. [28]-[30] El RIA emplea anticuerpos policlonales en un formato competitivo que lo hacen más resistentes que los IMA a esta interferencia; ya que muchos de estos ensayos usan anticuerpos monoclonales en ensayos no competitivos. La sobreestimación es el efecto más característico cuando la determinación de Tg se realiza por RIA, pero también puede suceder la subestimación. Esta última es siempre característica de los métodos IMA, donde las moléculas de Tg sérica endógena que están formando complejo con los Ac-Tg endógenos son impedidas de participar completamente en la reacción. Las consecuencias clínicas obvias; una subestimación de los valores de Tg puede llevar a un error en el diagnóstico de una recidiva o metástasis, mientras que la sobreestimación de la cuantificación de Tg puede producir valores falsamente positivos que conducirán a estudios complementarios innecesarios.



#### **a.6) Determinación de Tg**

La determinación de Tg sérica en ausencia de Ac-Tg sérica es considerado el marcador más sensible y específico para la evaluación del carcinoma diferenciado de tiroides, los valores de Tg bajos o indetectables ( < 2,0 ng/mL), indican altas probabilidades de ausencia de recidiva tumoral [31], [32], por el contrario un valor de Tg elevado se asocia a la presencia de tejido tiroideo residual o metastásico, siendo la adenopatía cervical el principal sitio de recurrencia en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides . La Tg preoperatoria es de poca utilidad, ya que es insensible e inespecífica de malignidad. [1], [4]

La demostración de metástasis ganglionares es indispensable para decidir una cirugía más radical, pero los métodos diagnósticos actualmente disponibles no siempre son suficientemente sensibles. La cuantificación de Tg bajo terapia de supresión con hormonas tiroideas puede fallar en identificar pacientes que tienen Ac-Tg, los cuales interfieren en el ensayo de Tg, disminuyendo sus niveles y dando falsos negativos. Otra causa de error de medición de Tg es la existencia de escasa masa tisular, es decir de tejido residual, recidiva o metástasis ganglionares. La sensibilidad de Tg mejora cuando es estimulada con TSH endógena, lo cual se obtiene suspendiendo la terapia hormonal tiroidea por 4-5 semanas, o exógena, administrando TSH recombinante humana (rh-TSH) [14], [19], [27], [31], [33]. La determinación de Tg es de un valor incuestionable en el tratamiento del CDT, y es más sensible en la detección de la persistencia o la recidiva de la enfermedad que otros métodos de seguimiento, como el rastreo con dosis bajas de yodo radiactivo. En aproximadamente un 20% de los rastreos negativos por metodologías complementarias, tras administración de TSH humana recombinante, se evidencia la persistencia de la enfermedad al obtener concentraciones de Tg superiores a 2 ng/mL. [5], [8]

## **b) Anticuerpos antitiroideos**

La medición de los anticuerpos antitiroideos puede ser un paso importante en la evaluación del paciente con enfermedad tiroidea. Se han descrito varios anticuerpos anti-tiroideos, pero solo tres de ellos han sido estudiados en profundidad y alcanzan importancia clínica en el manejo de las Enfermedades autoinmunes de la glándula tiroides. Estos anticuerpos se generan frente a determinados antígenos, los cuales se ubican en la célula epitelial del folículo tiroideo, estos son:

- **Tiroglobulina (Tg)**
- Peroxidasa tiroidea (TPO)
- Receptor de la tiotropina (TSHR)

La prevalencia de anticuerpos anti-tiroideos depende la sensibilidad y especificidad de los métodos empleados para su medición El National Health and Nutritional Examination Survey (NAHANES) III reveló que los anticuerpos anti-Tg y anticuerpos anti-peroxidasa tiroidea se encontraban en el 10% y 12% de la población normal respectivamente. <sup>[34]</sup> Los anticuerpos anti-peroxidasa tiroidea indican la existencia de autoinmunidad y confirma el origen autoinmune de la disfunción tiroidea. Indica generalmente tiroiditis de Hashimoto pero también se pueden encontrar en otras enfermedades autoinmunes de la glándula tiroides (incluida la enfermedad de Graves). Pueden aparecer transitoriamente en la tiroiditis subaguda y en la tiroiditis postparto.

### **b.1) Anti-tiroglobulina**

Los Ac-Tg, se detectan con mayor frecuencia en los pacientes con cáncer diferenciado de tiroides (20%) que en la población general (10%) <sup>[25] [26]</sup>. Su utilidad clínica es menor que los anticuerpos anti-TPO, su detección es fundamental para validar los valores plasmáticos de Tg en el seguimiento de pacientes con cáncer diferenciado de tiroides. Debido a que estos anticuerpos tienen capacidad bloqueante de las moléculas de Tg, pudiendo dar valores falsamente bajos.

Después del tratamiento inicial con tiroidectomía total y ablación de los restos tiroideos con  $^{131}\text{I}$ , los pacientes con CDT deben ser seguidos mediante determinaciones seriadas de Tg. En este contexto es esencial determinar los Ac-Tg a la vez que la Tg sérica, existen tres razones para ello:

- Los Ac-Tg pueden interferir con los ensayos de Tg.
- La medición seriada de Ac-Tg (usando siempre el mismo método analítico) puede ser un sucedáneo de la Tg como marcador tumoral, especialmente en pacientes con Ac-Tg positivos, en los que el valor de Tg no es confiable.
- La tendencia en los valores de Ac-Tg tiene significado pronóstico en los sujetos con CDT. Un declive progresivo en los valores plasmáticos de Ac-Tg indica un buen pronóstico, mientras que un aumento puede indicar recurrencia de la enfermedad. [28]-[30], [35]-[38]

#### **b.1.1) Determinación de Ac-Tg**

La determinación de Ac-Tg ha ido evolucionando desde simples procesos de hemaglutinación hasta complejos ensayos competitivos y no competitivos. Esta evolución ha ido mejorando tanto la sensibilidad como especificidad. La variabilidad inter-método en los Ac-Tg también puede reflejar diferencias cualitativas en la afinidad y en la especificidad de epitopes de estos anticuerpos en suero de pacientes con diferentes patologías tiroideas e inmunológicas subyacentes. Otra razón para las diferencias intermétodos es que algunos diseños de ensayos son susceptibles a interferencias por altos niveles de antígeno circulante (Tg), como ocurre generalmente en la enfermedad de Graves y en el carcinoma diferenciado de tiroides metastático [25], [26], este fenómeno se conoce como efecto hook. La utilidad clínica de los Ac-Tg en los pacientes con cáncer diferenciado de tiroides es doble; en primer lugar, la búsqueda de Ac-Tg, por métodos sensibles y específicos en pacientes con cáncer es necesaria porque incluso bajas concentraciones de anticuerpos pueden interferir con las mediciones de Tg realizadas por la mayoría de los métodos; en segundo lugar, las determinaciones de Ac-Tg en sí pueden servir como marcadores tumorales sustitutos para los pacientes con anticuerpos positivos en

aquellos que no se pueda confiar la determinación de Tg <sup>[28]-[30]</sup>. Específicamente, los pacientes con anticuerpos positivos considerados libres de enfermedad o sin recidiva, típicamente se convierten en anticuerpos negativos entre 1 y 4 años. Por el contrario los pacientes con enfermedad persistente después del tratamiento mantienen concentraciones detectables de Ac-Tg, de hecho un aumento en la concentración de estos anticuerpos es a menudo indicativos de una posible recidiva. <sup>[28]</sup>

## **1.2. Objetivos**

### **Objetivo General**

- Detectar la presencia de Ac-Tg durante el monitoreo de pacientes del INEN con Cáncer diferenciado de tiroides.

### **Objetivos Específicos**

- Determinar valores séricos más representativos de Ac-Tg en pacientes del INEN con carcinoma diferenciado de tiroides.
- Determinar valores séricos más representativos de Tg en pacientes del INEN con carcinoma diferenciado de tiroides.
- Determinar la edad y sexo más frecuentes de pacientes del INEN con carcinoma diferenciado de tiroides.
- Evaluar el patrón de comportamiento de los Ac-Tg de pacientes del INEN con carcinoma diferenciado de tiroides, que tengan anticuerpos positivos según la metodología.

### **Finalidad**

- La finalidad del presente estudio es evaluar la presencia de Ac-Tg en los pacientes del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas en el monitoreo del cáncer diferenciado de tiroides.

## **Capítulo II**

# **METODOLOGÍA**

## **2. METODOLOGÍA**

### **2.1. TIPO DE INVESTIGACIÓN**

Descriptivo, retrospectivo y de corte transversal, el cual se realizó en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas en el periodo de Enero-Junio del 2015

### **2.2. POBLACIÓN Y MUESTRA**

- **Población objetivo:**

Registro de historias clínicas de pacientes del INEN (Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas) que tengan un diagnóstico de cáncer diferenciado de tiroides, que hayan sido monitoreadas en los meses enero-junio 2015.

- **Muestra:**

Registro de historias clínicas de pacientes del INEN (Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas) que tengan un diagnóstico de cáncer diferenciado de tiroides, que hayan sido monitoreadas en los meses enero-junio 2015.

### **2.3. CRITERIOS DE SELECCIÓN**

#### **2.3.1. Criterios de inclusión:**

Registro de historias clínicas Pacientes del INEN (Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas) que tengan las siguientes características:

- Diagnóstico de Cáncer diferenciado de tiroides.
- Que tenga al menos un dosaje de Tg en su monitoreo.
- Que tenga al menos un dosaje de antiTg en su monitoreo.

#### **2.3.2. Criterios de exclusión:**

Registro de historias clínicas Pacientes del INEN (Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas):

- Que tengan dosaje de Ac-Tg con una metodología diferente a la establecida en el estudio (ECLIA).
- Que tengan dosaje de Tg con una metodología diferente a la establecida en el estudio (ECLIA).

## **2.4. Variables del estudio**

### **VARIABLES**

#### ➤ **Cáncer diferenciado de tiroides**

##### **Clínicos**

1.- Diagnóstico Anatómo-Patológico.- Según sea el diagnóstico temporal del paciente.

- Papilar
- Folicular

##### **Laboratorio**

2.- Tg.-niveles de Tg en suero de los pacientes.

#### ➤ **Anti-tiroglobulina**

##### **Laboratorio**

3.- AntiTg.- niveles de la Ac-Tg en suero de los pacientes.

- Positivo: si la concentración supera los 115 UI/dL, según la metodología.
- Negativo: si la concentración es menor a 115 UI/dL, según la metodología.

#### ➤ **Demográficas**

4.- Grupo etario.- Período de edades de los sujetos, correspondiente a:

- $\leq 30$  años
- 31 a 60 años
- $>60$  años

5.-Género. Género de los pacientes, según sea:

- Femenino
- Masculino



## **2.5. PROCEDIMIENTOS Y ANÁLISIS DE DATOS**

El proyecto se llevó a cabo en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN). Se inició con la selección de historias clínicas de los pacientes tratados en el área de cabeza y cuello, específicamente aquellos con diagnóstico de cáncer diferenciado de tiroides. Esta búsqueda fue sistematizada mediante el sistema de estadística del instituto y del sistema Lab-Core y SISINEN de la institución. Tras la ubicación de las historias clínicas se procedió según los criterios de inclusión y exclusión del presente estudio. Las historias clínicas seleccionadas fueron analizadas extrayendo la información requerida, estos datos fueron plasmados en una matriz de Microsoft Office 2010, la información fue almacenada en un USB, laptop y correo electrónico. A continuación se creó la base de datos en el sistema estadístico SPSS versión 22, para el análisis estadístico y descriptivo respectivo. Finalmente los resultados que generó el software son analizados a continuación. Se incluyeron medidas de tendencia central, como la media ( $\bar{x} \pm 1 \text{ SD}$ ), mediana. Para las variables de antiTg y Tg; para la variable demográfica, se presentan las tablas y gráficos respectivos, en relación con la forma de presentación de los datos obtenidos del presente estudio.

### **2.5.1 TÉCNICAS E INSTRUMENTOS**

Se seleccionaron los casos, según los criterios de inclusión y exclusión propuestos en el proyecto. Se revisaron los historiales clínicos de los pacientes, la información recolectada fue almacenada con una macros creado en el programa de Microsoft Office Excel 2010, la macros fue diseñada con un formato a modo de ficha de recolección de datos, para facilitar y optimizar la recolección de los mismos (Anexo1). Los datos serán procesados en una matriz de Microsoft Office Excel 2010 y analizados estadísticamente con el programa estadístico SPSS versión 22.

### **2.5.2 METODOLOGÍAS PARA DETERMINACIÓN de Tg y Ac-Tg**

En el presente estudio el dosaje de Tg de los pacientes se realizó por electroquimioluminiscencia (ECLIA), esta metodología (Anexo 2) tiene un intervalo de medición (linealidad) de 0.100-1000 ng/mL (Analizadores Elecsys 201, cobas e 411, cobas e 601).

La metodología usada en el dosaje de anticuerpos Ac-Tg para el presente estudio se realizó por la metodología de electroquimioluminiscencia (ECLIA) (Anexo 3), en un analizador cobas e 601, que tiene un intervalo de medición (linealidad) de 10.0-4000 UI/mL.

### **2.6 CONSIDERACIONES ÈTICAS**

El protocolo de este estudio fue aprobado y autorizado por el Departamento de Investigación del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, previo al inicio del mismo (Ver Anexo 2). Debido al carácter retrospectivo de nuestra investigación no se consideró la aplicación de un consentimiento informado. En todo momento se garantizó la confidencialidad de los datos de los pacientes y registros clínicos. Tal es así, que se utilizó un código arbitrario de identificación durante la recolección de la información para el manejo profesional del mismo y la protección de la identidad de los pacientes, a través del anonimato. La confidencialidad es la propiedad de la información por la que se garantizó que solo sea accesible únicamente al personal autorizado, aunque la información confidencial no es secreta podría ser utilizada en forma incorrecta. En ningún caso o circunstancia durante el estudio se mantuvo relación directa con los pacientes sujetos del estudio, no se realizó acción alguna, directa o indirecta, que pusiera en riesgo la integridad física o psicológica de los mismos. Tampoco existe conflicto de intereses del autor y asesor respecto al apoyo económico, subvención parcial o total del estudio, por institución alguna, estatal o privada, que pueda afectar o condicionar, en forma manifiesta o no, los resultados de esta investigación.

## **Capítulo III**

# **RESULTADOS**

### 3. RESULTADOS

#### Características demográficas y Diagnóstico Anatomo-Patológico

Durante el estudio se incluyeron un total de 196 registros de historias clínicas de pacientes que tuvieron monitoreo durante el periodo enero-junio del 2015, los cuales tenían diagnóstico anatómo-patológico de cáncer diferenciado de tiroides y que contaban con el reporte de laboratorio de Tg y realizados mediante electroquimioluminiscencia (ECLIA) en el equipo Cobas® 6000 (Anexo 3). Con relación al diagnóstico anatómo-patológico, 190 pacientes tuvieron carcinoma papilar (96,9 %) y 6 pacientes tuvieron carcinoma folicular (3,1%) (**Gráfico 1**). Con relación a la distribución por sexo, 168 pacientes correspondieron al sexo femenino (85,7%) y 28 correspondieron al sexo masculino (14,3%) (**Tabla 1**).

Con relación a la distribución por grupo de edad, se presentaron los siguientes datos: menos de 30 años, 37 pacientes (18,9%), de 31 a 60 años, 165 pacientes (83,8 %), y finalmente 61 o más años, 34 pacientes (17,3%). Presentando un promedio de edad de 45,2 años, resultando ser bimodal; 34 y 52 años, una edad mínima de 10 años y una edad máxima de 87 (**Tabla 1**).

El motivo del presente estudio fue la medición de los niveles de la Tg y anti-Tg, para determinar la presencia de estos anticuerpos en los pacientes con la neoplasia, obteniendo los siguientes datos (para evidenciar la mejor dispersión de los datos se usó una escala logarítmica):

Con respecto a la Tg se obtuvieron los siguientes resultados: un promedio de 177,9 ng/dL ( $\pm 1\ 152,9$  ng/dL), mediana de 0,16 ng/mL. Valor mínimo de 0,1 ng/mL y valor máximo de 10 000 ng/mL (**Gráfico 2 - log<sub>10</sub> Tg**).

En relación a los Ac-Tg se obtuvieron los siguientes resultados: un promedio de 157,6 ng/dL ( $\pm 567,7$  ng/dL), mediana de 18,5 ng/mL. Valor mínimo de 10 ng/mL y valor máximo de 4 000 ng/mL (**Gráfico 3 - log<sub>10</sub> Ac-Tg**).

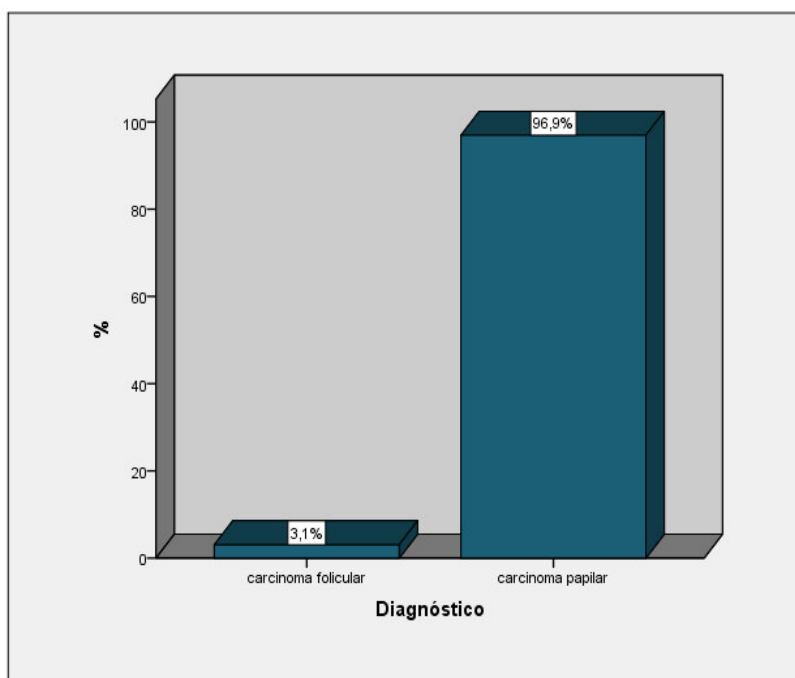
Al evaluar la positividad o negatividad de los Ac-Tg según la metodología (ECLIA cobas® 6000), se presentaron los siguientes datos: 161 fueron considerados como negativos (82,1 %) y un total de 35 considerados como positivos (17,9 %) (**Gráfico 4**).

Se evaluaron los casos de los 35 pacientes que presentaron Ac-Tg positivos, de los cuales se evidenció que 23 pacientes (65,7 %), presentaron niveles de Tg con determinaciones indetectables ( $<0,1$  ng/dL) para el analizador ECLIA cobas® 6000. A excepción de un paciente con carcinoma folicular cuyo nivel de Tg era superior a 10 000 ng/dL y uno con carcinoma papilar que tenía un dosaje de Tg de 792 ng/dL. Los 10 pacientes restantes (28,5%) tenían una medición superior al límite inferior de detección del ensayo empleado para el estudio, con un coeficiente de Pearson  $r = -0.10$  que indica que existe relación débil de dependencia entre la Tg sérica y los Ac-Tg (nivel de significancia: 0,05) (**Grafico 5.  $\log_{10} tg$ ,  $\log_{10} Ac-Tg$** ).

### Gráfico 1.

CDT monitoreados en  
Enero- Junio 2015

n: 196  
Carcinoma folicular: 6 (3,1%)  
Carcinoma papilar: 190 (96,3%)



**TABLA 1 GRUPO ETARIO Y DISTRIBUCIÓN POR SEXO**

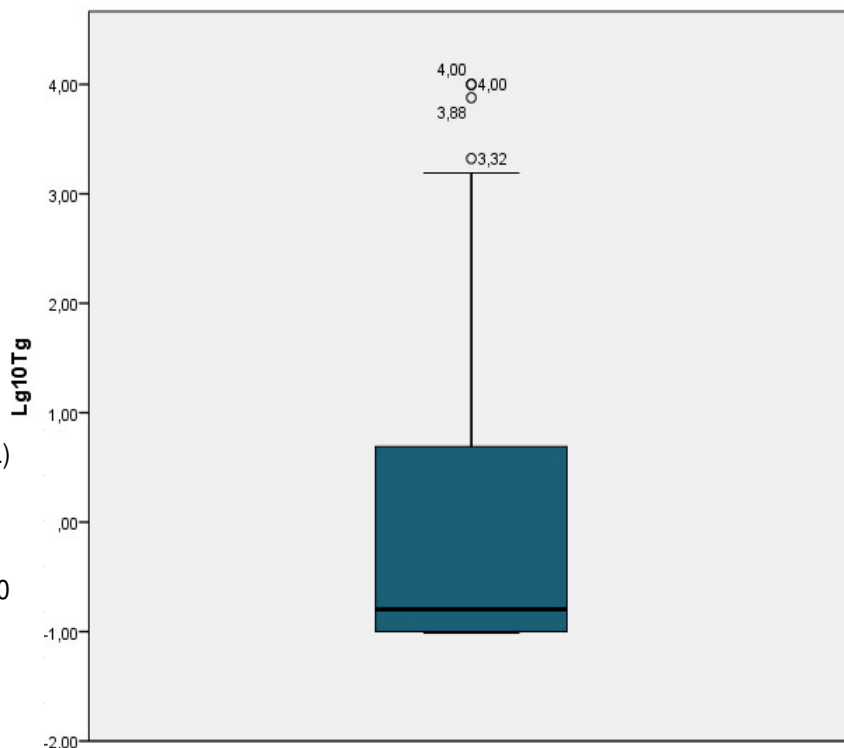
	Femenino	Masculino	
Grupo etario	f <sub>1</sub> (%)	f <sub>2</sub> (%)	Total
≤30	34 (17,3%)	3 (1,5%)	37 (18,8%)
30-60	106 (54,1%)	19 (9,7%)	125 (63,8%)
>60	28 (14,3%)	6 (3,1%)	34 (17,4%)
Total	168(85,7%)	28 (14,3%)	196

Distribución de pacientes por sexo (n: 196)

## Gráfico2.

**log10 Tg** (box plot)  
Distribución logarítmica de la  
Tg.

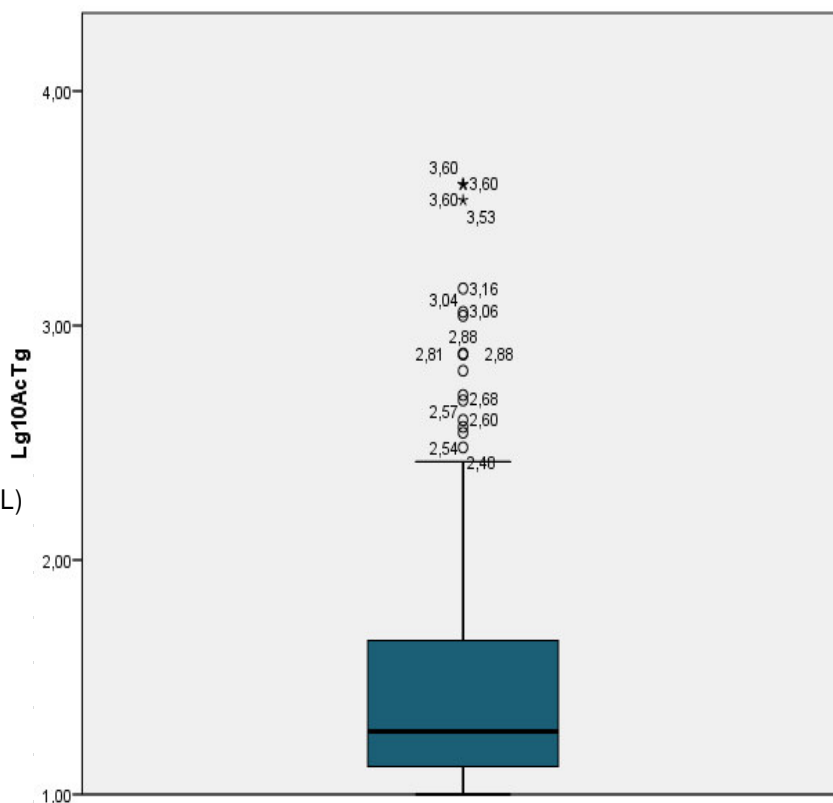
	Lg10Tg	Tg(ng/dL)
n	196	196
Mínimo	-1.01	0.10
Máximo	4.00	10000.00
P25	-1.00	0.10
P50	-0.80	0.16
P75	0.69	4.95



## Gráfico 3.

**Log10 Ac-Tg** (box plot)  
Distribución logarítmica de los  
Ac-Tg.

	Lg10AcTg	Ac-Tg(UI/mL)
n	196	196
Mínimo	1.00	10.00
Máximo	3.60	4000.00
P25	1.12	13.16
P50	1.27	18.57
P75	1.66	45.74



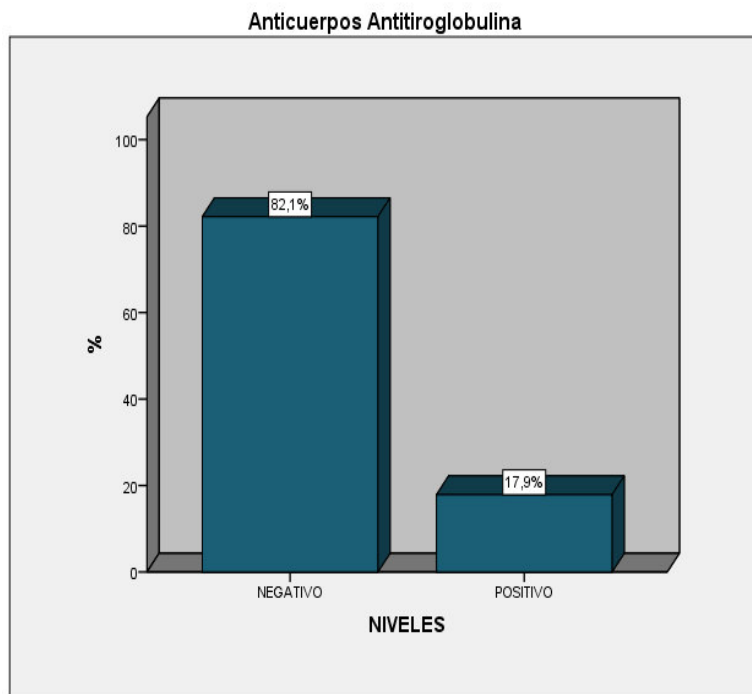
#### Gráfico 4.

Distribución de Ac-Tg según sea considerado positivo o negativo (<115 UI/mL: Negativo; >115 UI/mL: Positivo)

n: 196

Negativo: 161 (82,1%)

Positivo: 35 (17,9%)

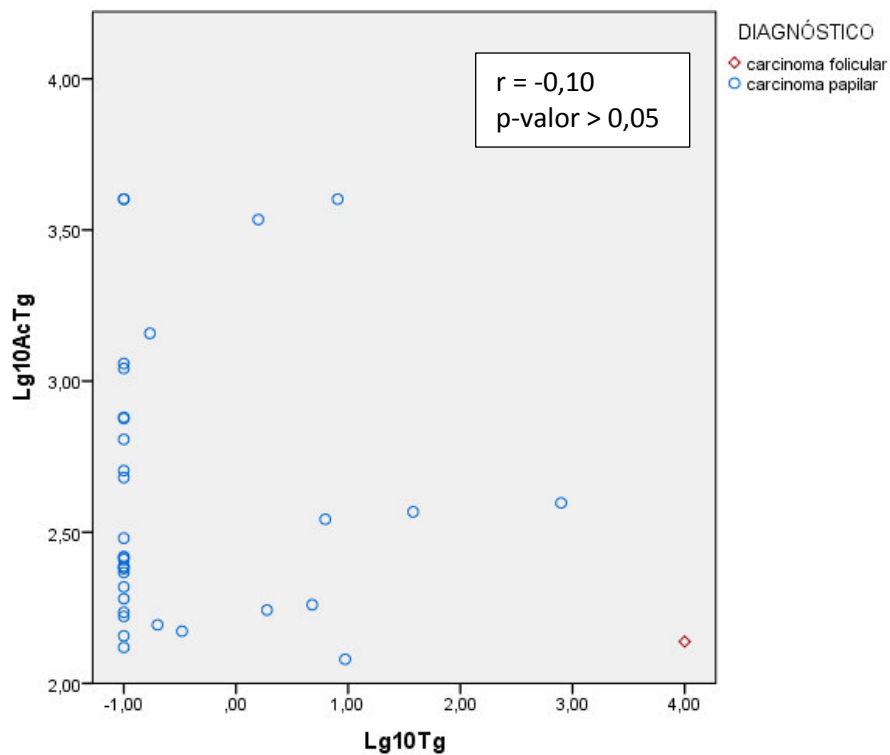


#### Gráfico 5

log10 tg; log10AcTg  
(scatterplot)

n: 35

Niveles séricos de Tg  
en pacientes con  
Ac-Tg > 115 UI/mL





## **Capítulo IV**

### **DISCUSIÓN**

## 4. DISCUSIÓN

En concordancia con los datos reportados en la literatura internacional, como lo son edad y sexo con predominancia franca del sexo femenino con un 85,7%, concuerda con lo reportado por Anca L. (2010) <sup>[3]</sup>, y con Granados G. quien informa una relación hombre: mujer de 1: 4,4 con una edad de presentación entre la 4<sup>a</sup>. y 5<sup>a</sup> <sup>[4]</sup> décadas de vida, correlacionado con lo reportado en este trabajo; teniendo una presentación el segundo grupo etario (30-60 años), con un promedio de edad de 45,2 años, además de ser bimodal (34 y 52 años).

En este estudio, los diagnósticos histopatológicos más comúnmente reportados coinciden con lo informado por la American Cancer Society 2015<sup>[39]</sup>, indicando que el 80% de cánceres de tiroides son carcinomas papilares. Con respecto al carcinoma folicular indican que representa alrededor del 10% de los cánceres de tiroides. En el presente estudio solo se consideró al carcinoma diferenciado de tiroides en el cual evidenciamos que el carcinoma papilar representa el 96,9% del total de casos y el carcinoma folicular representa el 3,1%.

La distribución asimétrica de los niveles séricos de Tg se debe a las condiciones clínicas muy variables de la población de estudio. Debido a esta característica se muestra los gráficos respectivos con una escala logarítmica (log 10), esto ayuda a visualizar mejor esta dispersión. El estadístico más importante es la mediana (P50) con un valor de 0,16 ng/dL, lo cual indica un buen pronóstico para el 50 % de los pacientes del estudio realizado, ya que según indica Llamas A. et al (2014) <sup>[8]</sup>, en su publicación; en ausencia de Ac-Tg, un valor de Tg < 0,5 ng/ml bajo estimulación con TSH recombinante humana (rhTSH) tiene una probabilidad del 98%-99,5% para identificar pacientes libres de enfermedad.

Es claro además, que los box plot (gráfico 4 y 5) muestren una distribución asimétrica de los datos, tanto de Tg sérica como de Ac-tg, evidenciando en ambos gráficos múltiples outliers (valores atípicos), esto es causado por las concentraciones séricas muy variables de Tg y Ac-Tg, que probablemente sean debido a las condiciones clínicas diversas de los pacientes, ya que algunos

pacientes presentaban buena remisión de la enfermedad, mientras que otros presentaban metástasis, generando así niveles muy diversos de Tg y Ac-Tg.

Si bien la Tg es el marcador de elección para detectar recurrencia Campino C. et al. (2004) <sup>[9]</sup>, indica en su estudio que un problema frecuente es la presencia de Ac-Tg que se encuentran entre 10% y 30% de los pacientes. Estos anticuerpos pueden interferir en la medición de Tg, ya sea subestimando o sobrestimando el valor real de Tg existente en el suero y, por ende, invalidar su medición. Esto concuerda con el presente estudio; ya que muestra que un 17,9% de los pacientes presentan Ac-Tg en concentraciones mayores a 115 UI/mL, estas concentraciones serían suficientes; según la metodología empleada; para invalidar la medición de la Tg.

Otro hecho importante es que el 67,5 % de los pacientes que poseen Ac-Tg positivo, presenta niveles de Tg indetectables o niveles mininos, esto probablemente a la interferencia producida por los Ac-Tg, este hallazgo es similar al que Sosa C. et al. (2009) <sup>[11]</sup> reporto en los patrones de comportamiento de Ac-Tg de sus casos clínicos.

En el grafico 7 (scatter plot), se calculó un el coeficiente de relación de Pearson ( $r$ ) para ver si existe relación alguna entre los niveles séricos de Tg en presencia de Ac-Tg, dando como resultado una relación inversa muy baja ( $r = -0,10$ ), Este resultado indica que las concentraciones de Ac-Tg no tienen o tienen una relación muy baja con los niveles séricos de Tg, además de brindar un  $p\text{-valor} > 0,05$  de aquí se deduce que los niveles séricos de Tg son independientes de los niveles séricos de Ac-Tg. Una explicación razonable a la falta de correlación entre ambos analitos, es que los pacientes presentan concentraciones séricas de Ac-Tg, que en sus distintas concentraciones son capaces de bloquear la Tg sérica, dando como resultados un nivel sérico de Tg indetectable o mínimo, esto además concuerda con la metodología, que indica que concentraciones  $> 115$  UI/mL serían suficientes para interferir con la medición de Tg.

Entonces si los Ac-Tg están en forma de complejos Ag-Ac con la Tg sérica, evitando de esta manera la unión del reactivo a la Tg para su medición según el sistema empleado, es necesario analizar los dos pacientes (ver anexo 4) que presentaban

Ac-Tg positivos y que presentaban Tg en concentraciones elevadas. La Tg sérica es una proteína de 660 kD, teniendo múltiples epitopos, que en caso de muchos pacientes oncológicos son estimulantes antigénicos, aumentando a esto que esta molécula es producida por las células neoplásicas se evidencia que la estructura molecular también se ve alterada, generando así Ac-Tg contra distintos epitopos, tanto normales como alterados, de esto se podría deducir que estos pacientes, habrían generado anticuerpos contra epitopos alterados o epitopos normales de la proteína, que no son específicos para el reactivo usado en la determinación, dejando libre los sitios de reacción, evidenciando así la Tg sérica en altas concentraciones, según la condición clínica del paciente<sup>[25]</sup>. Esta condición especial de la Tg hace que la estandarización en su determinación sea de principal importancia, además que a partir de esto es necesario evaluar la metodología con la cual el paciente será monitoreado.

Por otra parte cabe mencionar que si bien esta prueba es cualitativa (positivo/negativo), según el p-valor  $> 0,05$  (correlación no significativa entre Tg y Ac-Tg) es necesario tener especial precaución al validar los valores séricos de Tg con niveles de Ac-Tg elevados pero inferiores a 115 UI/mL (considerados como negativos) ya que el coeficiente de Pearson ( $r = -0.1$ ) indica que no existe una relación evidente entre los niveles séricos de Ac-Tg y los niveles séricos de Tg. En contraparte a esto es que si bien la metodología Ac-Tg es cualitativa, podría esperarse que pueda usarse como una técnica cuantitativa, si se emplea como marcador indirecto de recidiva tumoral o metástasis<sup>[28]</sup>, lo cual es sustentado por C. Spencer<sup>[28] [29]</sup> que indica las concentraciones de estos anticuerpos pueden ser usados como marcadores de recidiva tumoral o metástasis.

## **Capítulo V**

# **CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES**

## 5. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

### 5.1 Conclusiones

Del presente estudio, se concluye que:

- La predominancia franca del CDT en el sexo femenino (85,7%), respecto al masculino (14,3%).
- Dentro de los subtipos de CDT, se muestra una mayor frecuencia del carcinoma papilar (96.9%), en relación al carcinoma folicular (3,1%).
- Se presenta una mayor frecuencia del CDT en el segundo grupo etario (30-60 años) con un 63,8%.
- La Tg sérica y Ac-Tg muestran una amplia dispersión, evidenciando una distribución anormal.
- No existe una correlación significativa ( $p\text{-valor} > 0,05$ ) entre los niveles séricos de Tg en relación a los niveles de Ac-Tg que sean mayores a 115 UI/mL.
- El 17,9% de los pacientes presentan Ac-Tg ( $>115$  UI/mL). Para estos pacientes el uso de la Tg sérica como principal marcador de recidivas o recurrencias queda invalidado.

## 5.2 Recomendaciones

Se pueden citar algunas muy importantes:

- La determinación de Ac-Tg debe ser evaluada por métodos ultrasensibles, ya que se considera de relevancia para identificar la probable interferencia que tendremos en la medición de Tg en el seguimiento.
- La estandarización de la mayoría de inmunoanálisis frente a “materiales de referencia” ha reducido, pero no eliminado, la variabilidad entre métodos. Por eso, el monitoreo de las concentraciones de Tg y Ac-Tg, durante el seguimiento de un paciente debe hacerse en el mismo laboratorio y siempre con el mismo método, estas diferencias entre métodos se atribuyen a diferentes especificidades de los anticuerpos de medida usados por los distintos fabricantes.
- El clínico tiene que tomar una importante decisión para el monitoreo del paciente que es; la elección del método empleado para el dosaje de Tg. Estas técnicas deben ser lo suficientemente sensibles como para detectar recurrencias tempranas, otro punto es que el laboratorio debe contar con una buena precisión, pues cuando se trabajan con marcadores tumorales como la Tg debemos ser muy exigentes con la variabilidad analítica del método, se sugiere que el máximo de imprecisión expresado en coeficiente de variación (CV%) sea  $<1/3$  TEa. (Error total permitido)
- Se sugiere al clínico poder realizar un cambio de metodología, siempre y cuando el resultado del analito no concuerde con la condición clínica real del paciente, teniendo en cuenta lo siguiente:
  - El valor de Tg y Ac-Tg de una muestra de paciente puede variar según el método de ensayo aplicado. Por tanto, el laboratorio debe indicar el método aplicado.
  - Los valores de Tg y Ac-Tg de un paciente, obtenidos mediante diferentes procedimientos de test, no pueden compararse entre sí y dan lugar a interpretaciones erróneas.

- En caso de cambiar de método de determinación de la Tg durante el control del tratamiento, los valores deben confirmarse en el período de transición mediante mediciones paralelas con ambos métodos.
- Es necesario establecer valores de una zona gris de la metodología de Ac-Tg, debido a que por su carácter cualitativo y su falta de relación con los niveles séricos de Tg, se ha de tener especial consideración con los pacientes que presentan valores de anticuerpos cercanos al valor de corte ( $>115$  UI/mL).
- la continuación del estudio sobre el patrón de comportamiento de los Ac-Tg y la implementación de este analito como marcador de recurrencia, es viable en nuestro país ya que en un periodo de medio año se pudieron identificar 35 pacientes que cumplían los criterios del estudio, en los cuales se podrían estudiar a largo plazo estos anticuerpos. Para demostrar esto es necesario tener múltiples mediciones del analito en cada paciente, que se podría desarrollar en un estudio con más seguimiento y mayor número de pacientes.



## **Capitulo VI**

### **BIBLIOGRAFÍA**

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pitoia F, Califano I, Vázquez A, Faure E, Gauna A, Orlandi A, et al. Consenso intersocietario sobre tratamiento y seguimiento de pacientes con cáncer diferenciado de tiroides. RAEM 2014; 51(2): 85-118.
2. Ministerio De Salud Del Perú, Dirección General de Epidemiología. Análisis de la Situación del Cáncer en el Perú, 2013. Primera edición, Noviembre 2013. Lima: ASKHA EIRL; 2013.
3. Anca L. Seguimiento de pacientes con cáncer diferenciado de tiroides (CDT) en rosario: estudio retrospectivo, sociedad de endocrinología, metabolismo y nutrición de rosario (SEMNRO) Rev. Méd. Rosario 2010; 76: 58-65.
4. Granados GM, Estrada LE, Apodaca CA, Cáncer Diferenciado de la Tiroides: Aspectos Generales .San Fernando 22. Col. Sección XVI. Tlalpan D.F. Cancerología .2009; 4:65-71.
5. Granados GM, Estrada LE. La Medicina Nuclear, Tg y la Tirotropina Recombinante en el Manejo del Cáncer Diferenciado de Tiroides. San Fernando 22. Col. Sección XVI. Tlalpan D.F. Cancerología .2009; 4:117-126.
6. Granados GM, León TA, Guerrero HF, Taisoun AZ. Cáncer diferenciado de tiroides: una antigua enfermedad con nuevos conocimientos. Gaceta Médica de México. 2014; 150:65-77.
7. Severino RN. Cancer of thyroid: Emphasis on the histogenesis and anatomopathological aspects. Thesis presented to the academic department of the school of science and engineering in partial fulfilment of the requirement for the degree of master in sciences. Atlantic International University. Hawaii. USA. 2007.

- 8.** Llamas OA, Martínez MC, De los Reyes A, Cadenab E, Rojas L, Varela H, et al. Terapia empírica del cáncer de tiroides con I-131 como estrategia diagnóstica para identificar lesiones ocultas en pacientes con Tg elevada sin enfermedad estructural identificable, Rev. Colomb Cancerol. 2014; 18(4):157-165.
- 9.** Campino CJ, Rodríguez JA, Arteaga E, López JM, Fardella C, Montaña C, et al, Anticuerpos antitiroglobulina en el seguimiento del carcinoma papilar de tiroides. Rev. Endocrinología. 2005; 1(1): 2-3.
- 10.** Quevedo LI, Campino JC. Anticuerpos antitiroglobulina en el seguimiento de pacientes con cáncer diferenciado de tiroides: ¿Marcadores de enfermedad residual o recidivante? Rev. Méd. Chile 2002; 130(2): 167-72
- 11.** Sosa CA, Alamilla LL, Muñoz SA, Patrones de comportamiento de los anticuerpos antitiroglobulina en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides. Rev. de Endocrinología y Nutrición, México 2009; 17(3):129-131.
- 12.** J Hall y Guyton. Tratado de fisiología médica 2011 (11 th edición) S.A. Elsevier España, 2011.
- 13.** J.A. Amado y J. Flórez. Farmacología humana 2008 (5 th edición) S.A. Elsevier España, 2008.
- 14.** Díaz GM, Serrallara AP, Jódar EG, Hawkins CF. Patología tiroidea. Clasificación. Evaluación de la función tiroidea. Anticuepos antitiroideos. Tiroglobulina. Imagen en tiroides: ultrasonografía, gammagrafía, TAC y PET. Punción-aspiración de tiroides. Medicine. 2008; 10(14):889-97.
- 15.** Carvajal VL, Santamaría MP. "Epidemiología del cáncer diferenciado de tiroides" Endocrinol Nutr. 2005; 52(1):2-10.

- 16.** Cameselle J, Sobrinho M. Carcinoma papilar de la glándula tiroides Problemas en el diagnóstico y controversias. Rev Esp Patol 2003; 36(4): 373-382.
- 17.** Pineda B, Osorio G. Cáncer diferenciado de tiroides, de la biología molecular a la clínica. Rev Hosp Clín Univ Chile 2011; 22: 205-210.
- 18.** Grogan H, Mitmaker E, Clark O. The Evolution of Biomarkers in Thyroid Cancer-From Mass Screening to a Personalized Biosignature. Cancers ISSN 2072-6694 2010; 20(2):885-912
- 19.** Rigopoulou D, Gómez I, Iglesias S, Gutiérrez M. Carcinoma de tiroides. Clasificación. Manifestaciones clínicas. Diagnóstico. Actitudes terapéuticas.TSHrh y tiroglobulina sérica en el manejo del carcinoma diferenciado tiroideo. Medicine. 2008; 10(14):904-913.
- 20.** Díaz CJ, Barreto FT, Quintero RQ, Domínguez CJ. Diagnóstico y tratamiento quirúrgico del cáncer de tiroides en el Centro de Investigaciones Medicoquirúrgicas (CIMEQ). Rev Cub Cir. 2008; 47(1).
- 21.** Seningen JL, Nassar A, Henry MR. Correlation of thyroid nodule fine- needle aspiration cytology with corresponding histology at Mayo Clinic, Atlantic 001-2007: an institutional experience of 1,945 cases. Diagn Cytopathol. 2012; 40 (1):27-32.
- 22.** González DH, Mosso L. Cáncer Papilar de Tiroides: Visión Actual” boletín de la escuela de medicina. 2006; 31(2):87-91.
- 23.** Hurtado LL, Zaldívar RF “Tiroidectomía total o hemitiroidectomía para el tratamiento del cáncer bien diferenciado de tiroides” Asociación Mexicana de Cirugía General. 2005; 27(1): 9-13.

- 24.** Velasco LS, Solar GA, Cruz OF, Carlos J, León RA. Fardella, C. Tiroglobulina y sus limitaciones en el seguimiento del carcinoma diferenciado del tiroides: Report of two cases. *Revista médica de Chile*. 2007; 135(4):506-511.
- 25.** Álvarez GE. Universidad de Vigo. Pontevedra. España. Determinación de tiroglobulina. *Endocrinol Nutr*. 2005; 52(1):40-44.
- 26.** Rodríguez GJ, Turcios TS. Technical limitations of methods to quantify the serum thyroglobulin and its clinical repercussion. *Rev Cub End*. 2010; 21(1)91-109.
- 27.** Ministerio de Salud de Chile, guía Clínica Nódulo Tiroideo y cáncer diferenciado de Tiroides. Primera edición, septiembre 2013 ISBN: 2013 p.46-59.
- 28.** Spencer CA, Fatemi S. Thyroglobulin antibody (TgAb) methods – Strengths, pitfalls and clinical utility for monitoring TgAb-positive patients with differentiated thyroid cancer. USA: Elsevier Ltd, Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism 27; 2013:701-712.
- 29.** Spencer CA. Commentary on: Implications of Thyroglobulin Antibody Positivity in Patients with Differentiated Thyroid Cancer: A Clinical Position Statement, *THYROID* 2013; 23(10): 1190–1192.
- 30.** Spencer CA, LoPresti JS. Technology Insight: measuring thyroglobulin and thyroglobulin autoantibody in patients with differentiated thyroid cancer. *Endocrinology & Metabolism*, 2008; 4 (4):223-233.
- 31.** Jervis P, González B, Vargas G, Mercado M. Importancia de las elevaciones moderadas en la tiroglobulina estimulada en la identificación de persistencia de carcinoma papilar de tiroides. *Gaceta Médica de México*. 2011; 147:12-16.

- 32.** Morlán FJ, Hernández C. Niveles séricos de tiroglobulina como marcador de malignidad en pacientes con nódulo tiroideo. *GAMO* 2009; 8 (2):54-61.
- 33.** Villegas SL, Hernández LA. Seguimiento de pacientes con cáncer de tiroides tratados con tiroidectomía y hormona estimulante de tiroides recombinante humana. *Rev Esp Méd Quir.* 2013; 18:108-113.
- 34.** The National Academy of Clinical Biochemistry. Guía de consenso para el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad tiroidea Parte III. *Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana* 2007; 41 (1): 87-119.
- 35.** Lőcsei Z, Szabolcs I, Rácz k, Kovács G, Horváth D, Toldy E. Serum thyroglobulin antibody levels within or near to the reference range may interfere with thyroglobulin measurement. *Biochemia Medica.* 2012; 22(3):365-70.
- 36.** Chao M, Kuang A, J Xie J, Tiekun M. Possible Explanations for Patients with Discordant Findings of Serum Thyroglobulin and <sup>131</sup>I Whole-Body Scanning. *The Journal of Nuclear Medicine.* 2005; 46:1473-1480.
- 37.** Yalçın S, Ülger B, Parlak Ö, Uçar A, Sarikaya S, Özer M, et al. The role of preoperative serum thyroglobulin and thyroid auto-antibody levels before histopathological diagnosis of thyroid cancers. *Turk J Med Sci* 2011; 41 (3): 487-493.
- 38.** Pitoia F, Bueno M, Abelleira E, Salvai M, Bergoglio L, LusterM, et al. Undetectable pre-ablation thyroglobulin levels in patients with differentiated thyroid cancer: it is not always what it seems, *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2013; 57(4):300-306.

- 39.** American Cancer Society. Guía detallada del cáncer de tiroides, Atlanta, Ga: American Cancer Society; 2015. Citado 28, setiembre 2015; Disponible online:  
<http://www.cancer.org/espanol/cancer/cancerdetiroides/guiadetallada/sp-thyrtoc-page>
- 40.** Guarino E, Tarantini B. Presurgical serum thyroglobulin has no prognostic value in papillary thyroid cancer. *Thyroid*. 2005; 15(9):1041-1045.
- 41.** Granados GM, Takahashi AM. Cáncer diferenciado de tiroides: una antigua enfermedad con nuevos conocimientos. *Gaceta Médica de México*. 2014; 150:65-77.

## **Capítulo VII**

### **ANEXOS**

**Anexo I.- Ficha de datos**

**Anexo II.- Documentario**

**Anexo III.- Principios de la metodología**

**Anexo IV.- Registro serológico de Tg y Ac-Tg de pacientes**



## ANEXOS

### ANEXO I.- FICHA DE DATOS

#### A) Ficha de recolección de datos.

Macros creado en Microsoft Excel 2010 para la recolección de datos

HISTORIA CLINICA	SEXO	EDAD	DIAGNOSTICO	TG	AC-TG	METAST	DESCRIPCIÓN CLINICA	TG 2	TG 3	AC-TG2	AC-TG3

HISTORIAS CLINICAS CARCINOMA DIFERENCIADO DE TIROIDES

HISTORIA CLINICA

SEXO

EDAD

DIAGNOSTICO

TIROGLOBULINA

ANTITIROGLOBULINA

METASTASIS(SI/NO)

DESCRIPCIÓN CLINICA

TG 2

AC-TG 2

TG 3

AC-TG 3

REGISTRAR

FINALIZAR

## ANEXO II.- DOCUMENTARIO

B) solicitud dirigida al departamento de investigación del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas para aprobación de ejecución del proyecto.



PERÚ

Ministerio  
de Salud

Instituto Nacional de  
Enfermedades Neoplásicas



"AÑO DE LA DIVERSIFICACIÓN PRODUCTIVA Y EL FORTALECIMIENTO DE LA EDUCACIÓN"

CARTA S/N- LI -2015-INEN

Surquillo, 07 de agosto de 2015

Doctor

**CARLOS CASTAÑEDA ALTAMIRANO**

Jefe del departamento de Investigación

Presente.-

De mi consideración:

Tengo a bien dirigirme a usted, para saludarlo cordialmente y a la vez solicitarle se sirva revisar el presente trabajo titulado: ***"Anticuerpos Antitiroglobulina en el monitoreo del Carcinoma Diferenciado de tiroides en Pacientes del INEN 2015"***.

Que tiene por finalidad contribuir con la investigación que ayudara a mejorar el seguimiento de los pacientes, con el uso de la prueba Antitiroglobulina de manera más eficaz y oportuna en la Institución.

Sin otro particular, hago propicia la oportunidad para expresarle los sentimientos de mi especial consideración y estima personal.

Atentamente,

\_\_\_\_\_  
Yonh Noel Yance Taype

**B.1) Documento de aprobación de proyecto de investigación por parte del departamento de investigación del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.**



PERÚ

Ministerio  
de Salud

Instituto Nacional de Enfermedades  
Neoplásicas



“AÑO DE LA DIVERSIFICACIÓN PRODUCTIVA Y DEL FORTALECIMIENTO DE LA EDUCACION”

Surquillo, 20 de Agosto del 2015

CARTA N° 066 -2015-CRP-DI-DICON/INEN

Señor  
**Yonh Nori Yance Taype**  
Investigador Principal  
Presente.

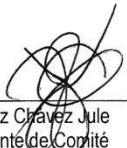
De nuestra consideración:


Es grato dirigirme a usted para saludarlo cordialmente e informarle que el Comité Revisor de Protocolos del Departamento de Investigación del INEN, ha revisado y aprueba el trabajo de Investigación **titulado:** “**ANTICUERPOS ANTITIROGLOBULINAS EN EL MONITOREO DEL CARCINOMA DIFERENCIADO DE TIROIDES EN PACIENTES DEL INEN 2015**” 15-67.

De acuerdo con las normas deberá presentar un informe sobre los avances del dicho proyecto, así como las conclusiones del mismo a esta Oficina.


Esperando la respuesta para la respectiva aprobación, quedamos de Usted.


Atentamente,


  
Vásquez Chavez Jule  
Presidente del Comité

  
Marga Lopez Contreras  
Miembro de Comité



  
Sandro Casavilca Zambrano  
Miembro de Comité

  
José Carlos Gutiérrez Lazarte  
Miembro de Comité

  
Odorico Belsazar Padilla  
Miembro de Comité

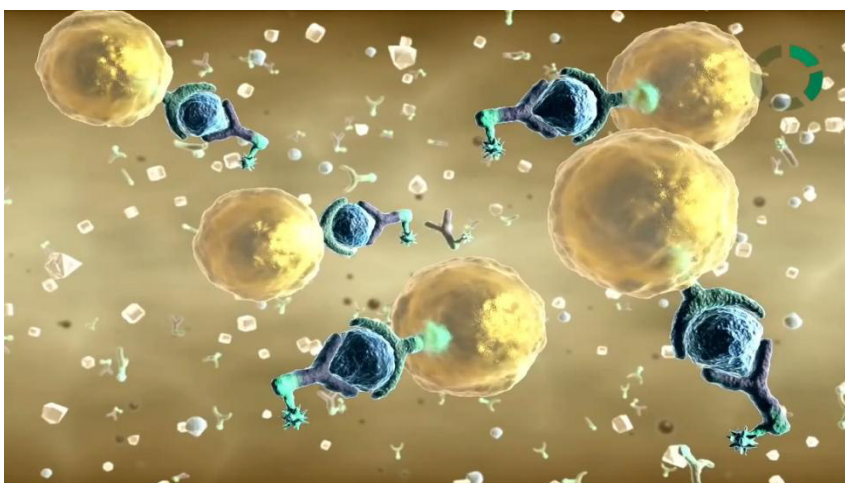
## ANEXO III.- PRINCIPIOS DE LAS METODOLOGÍAS

### C) Principio general de la electroquimioluminiscencia

a) Anticuerpos marcados con Ru + con anticuerpos marcados con biotina y el analito de la muestra.



b) Partículas recubiertas de estreptavidina que reaccionan con la biotina de los anticuerpos.



c) Los complejos Ac-Ag formados son trasladados a la celda de medición.



## C.1) Principio de la determinación de Tg mediante ECLIA-Cobas 6000

### Principio del test



Técnica sándwich con una duración total de 18 minutos.

- 1ª incubación: Tg de 20 µL de muestra, un anticuerpo monoclonal biotinilado anti-Tg y un anticuerpo monoclonal anti-Tg marcado con un quelato de rutenio) reaccionan para formar un complejo sándwich.
- 2ª incubación: Después de incorporar las micropartículas recubiertas de estreptavidina, el complejo formado se fija a la fase sólida por interacción entre la biotina y la estreptavidina.
- La mezcla de reacción es trasladada a la célula de lectura donde, por magnetismo, las micropartículas se fijan a la superficie del electrodo. Los elementos no fijados se eliminan posteriormente con el reactivo ProCell/ProCell M. Al aplicar una corriente eléctrica definida se produce una reacción quimioluminiscente cuya emisión de luz se mide con un fotomultiplicador.
- Los resultados se obtienen mediante una curva de calibración generada por el sistema a partir de una calibración a 2 puntos y una curva máster incluida en el código de barras del reactivo.
  - a) Complejo tris (2,2'-bipiridina) rutenio (II) (Ru(bpy) )

### Valores teóricos

Las investigaciones efectuadas con el test Elecsys Tg en centros clínicos de Austria, España y los EE.UU. con las muestras de 130 personas sanas proporcionaron los siguientes valores: 1.4-78 ng/mL o µg/L (percentiles 5°-95°).

### La metodología usada en la medición presento:

**CV% <1/3 TEa. (Error total permitido)**

## C.2) Principio de la determinación de Anti-Tg



### Principio del test

Principio de competición con una duración total de 18 minutos.

- 1ª incubación: 10 µL de muestra se incuban con Tg biotinilada; los anticuerpos de la muestra se fijan al antígeno.
- 2ª incubación: Tras la incorporación de anticuerpos anti-Tg marcados con quelato de rutenio y de micropartículas recubiertas con estreptavidina, el inmunocomplejo formado se fija a la fase sólida por interacción entre la biotina y la estreptavidina.
- La mezcla de reacción es trasladada a la célula de lectura donde, por magnetismo, las micropartículas se fijan a la superficie del electrodo. Los elementos no fijados se eliminan posteriormente con el reactivo ProCell/ProCell M. Al aplicar una corriente eléctrica definida se produce una reacción quimioluminiscente cuya emisión de luz se mide con un fotomultiplicador.
- Los resultados se obtienen mediante una curva de calibración generada por el sistema a partir de una calibración a 2 puntos y una curva máster incluida en el código de barras del reactivo.
  - a) Complejo tris (2,2'-bipiridina) rutenio (II) (Ru (bpy))

### Valores teóricos

Los estudios realizados con el test Elecsys Anti-Tg en 5 centros clínicos con un total de 392 personas sanas (estudio multicéntrico -MCE- del test Elecsys Anti-Tg, de octubre del 2001) confirmaron el valor limítrofe empleado de 115 UI/mL, correspondiente al percentil 94.



## Comparación de métodos de la Anti-tiroglobulina

Comparación de los resultados de los tests Elecsys Anti-Tg y Enzymun-Test Anti-Tg con muestras obtenidas en exámenes clínicos de rutina.

Test Elecsys Anti-Tg	Método Enzymun-Test Anti-Tg			
		< 115 UI/mL	> 115 UI/mL	Total
	> 115 UI/mL	8	32	40
	< 115 UI/mL	157	20	177
	Total	165	52	217
Concordancia porcentual = 87 % (intervalo de confianza del 95 % entre 82 y 91 %)				

Comparación de los resultados de los tests Elecsys Anti-Tg y un test comercial de Anti-Tg con muestras obtenidas en exámenes clínicos de rutina.

Test Elecsys Anti-Tg	Primer test de comparación anti-Tg			
		< 60 UI/mL	> 60 UI/mL	Total
	> 115 UI/mL	16	24	40
	< 115 UI/mL	177	0	177
	Total	193	24	217
Concordancia porcentual = 93 % (intervalo de confianza del 95 % entre 88 y 96 %)				

Comparación de los resultados de las pruebas Elecsys Anti-Tg y un segundo test

Test Elecsys Anti-Tg	Segundo test de comparación anti-Tg			
		< 40 UI/mL	> 40 UI/mL	Total
	> 115 UI/mL	11	31	42
	< 115 UI/mL	100	5	105
	Total	111	36	147
Concordancia porcentual = 89 % (intervalo de confianza del 95 % entre 83 y 94 %)				

comercial de anti-Tg con muestras obtenidas en exámenes clínicos de rutina.

**La metodología usada en la medición presento:**

**CV% <1/3 TEa. (Error total permitido)**

## ANEXO IV.- REGISTRO SEROLÓGICO DE Tg y Ac-Tg DE LOS PACIENTES

### 4.1.- Cuadro de datos de los pacientes con Ac-Tg > 115 UI/mL.

NIVELES SÉRICOS DE Tg EN PACIENTES CON Ac-Tg > 115 UI/mL					
Dx	Tg sérica (ng/dL)	Ac-Tg(UI/mL)	Dx	Tg sérica (ng/dL)	Ac-tg(UI/mL)
CP	<0,10	239,10	CP	<0,10	759,30
CP	<0,10	302,20	CP	<0,10	242,50
CP	0,20	156,20	CP	<0,10	166,50
CP	9,40	120,10	CP	<0,10	171,90
CF	<u>&gt;10000,00</u>	<u>137,50</u>	CP	<0,10	261,90
CP	0,17	1439,00	CP	6,25	348,90
CP	4,78	182,00	CP	<0,10	479,40
CP	<0,10	143,50	CP	<0,10	1143,00
CP	<u>792,00</u>	<u>395,20</u>	CP	<0,10	190,60
CP	1,58	3424,00	CP	<0,10	257,30
CP	<0,10	641,40	CP	<0,10	262,30
CP	<0,10	>4000,00	CP	<0,10	232,50
CP	<0,10	243,70	CP	<0,10	505,60
CP	<0,10	751,90	CP	<0,10	148,70
CP	<0,10	>4000,00	CP	0,15	131,50
CP	37,94	369,30	CP	1,89	174,80
CP	<0,10	1101,00	CP	8,06	>4000,00
CP	<0,10	208,30			
Dx: Diagnóstico, CP: carcinoma papilar , CF: carcinoma folicular					
Tg: tiroglobulina, Ac-Tg: anticuerpos anti-tiroglobulina					
<115 UI/mL: Negativo ; >115 UI/mL: Positivo					



#### 4.2.- Cuadro de datos de los pacientes con Ac-Tg < 115 UI/mL.

NIVELES SÉRICOS DE Tg EN PACIENTES CON Ac-Tg < 115 UI/mL					
Dx	Tg sérica (ng/dL)	Ac-tg(UI/mL)	Dx	Tg sérica (ng/dL)	Ac-tg(UI/mL)
CP	<0,10	62,05	CP	<0,10	18,26
CP	<0,10	66,90	CP	11,85	18,15
CP	7,32	14,48	CP	0,75	18,56
CP	<0,10	20,34	CP	<0,10	25,96
CP	<0,10	10,83	CP	2,96	10,89
CF	5,20	10,00	CP	<0,10	18,14
CF	238,80	10,00	CP	1,37	22,85
CP	<0,10	21,60	CP	<0,10	13,06
CP	<0,10	17,53	CP	<0,10	35,96
CP	7567,00	38,17	CP	<0,10	20,88
CP	<0,10	26,76	CP	2,11	17,87
CP	447,60	20,32	CP	94,96	13,41
CP	<0,10	23,96	CP	<0,10	11,30
CP	2,80	12,87	CP	<0,10	12,85
CP	0,17	12,45	CP	16,99	10,00
CP	7,32	14,48	CP	<0,10	49,59
CP	<0,10	13,15	CP	12,49	17,65
CP	136,60	11,56	CP	<0,10	21,04
CP	0,38	25,41	CP	1,30	15,85
CF	0,78	17,79	CP	7,03	11,94
CP	2,72	27,19	CP	<0,10	37,30
Dx: Diagnóstico, CP: carcinoma papilar , CF:carcinoma folicular					
Tg: Tiroglobulina, Ac-Tg: anti-tiroglobulina					
<115 UI/mL: Negativo ; >115 UI/mL: Positivo					

NIVELES SÉRICOS DE Tg EN PACIENTES CON Ac-Tg < 115 UI/mL					
Dx	Tg sérica (ng/dL)	Ac-tg(UI/mL)	Dx	Tg sérica (ng/dL)	Ac-tg(UI/mL)
CP	<0,10	16,31	CP	3,00	17,47
CP	<0,10	15,05	CP	<0,10	17,39
CP	0,24	18,38	CP	<0,10	10,00
CP	<0,10	41,61	CP	14,40	10,00
CP	1,69	11,78	CP	4,37	19,38
CP	<0,10	13,83	CP	1,28	10,00
CP	<0,10	10,00	CP	88,72	12,16
CP	10,67	20,11	CP	<0,10	51,25
CP	49,46	10,00	CP	<0,10	10,58
CP	<0,10	72,61	CP	10,78	13,03
CP	7,60	13,15	CP	<0,10	14,63
CP	10000,00	103,30	CP	<0,10	17,73
CP	<0,10	13,31	CP	5,01	18,41
CP	<0,10	23,14	CP	1,54	11,17
CP	1,27	14,61	CP	<0,10	15,89
CP	<0,10	22,14	CF	<0,10	13,18
CP	<0,10	34,17	CP	0,10	13,03
CP	<0,10	13,02	CP	0,20	67,89
CP	0,14	18,32	CP	<0,10	23,18
CP	0,56	14,61	CP	17,86	10,00
CP	34,92	10,00	CP	<0,10	13,68
Dx: Diagnóstico, CP: carcinoma papilar , CF: carcinoma folicular					
Tg: tiroglobulina, Ac-Tg: anti-tiroglobulina					
<115 UI/mL: Negativo ; >115 UI/mL: Positivo					

<b>NIVELES SÉRICOS DE Tg EN PACIENTES CON Ac-Tg &lt; 115 UI/mL</b>					
<b>Dx</b>	<b>Tg sérica (ng/dL)</b>	<b>Ac-tg(UI/mL)</b>	<b>Dx</b>	<b>Tg sérica (ng/dL)</b>	<b>Ac-tg(UI/mL)</b>
CP	<0,10	25,86	CP	<0,10	17,22
CP	<0,10	18,95	CP	1,65	15,83
CP	5,65	15,28	CP	<0,10	16,99
CP	<0,10	15,13	CP	0,92	16,74
CP	5,34	10,00	CP	<0,10	10,00
CP	14,28	13,30	CP	<0,10	36,61
CP	<0,10	31,13	CP	229,20	10,00
CP	<0,10	113,20	CP	<0,10	10,00
CP	2,80	10,00	CP	<0,10	14,90
CP	<0,10	46,44	CP	18,78	13,99
CP	1,29	10,72	CP	11,96	10,00
CP	<0,10	29,96	CP	<0,10	16,35
CP	<0,10	46,16	CP	0,21	10,00
CP	1,05	12,79	CP	463,60	18,65
CP	2,37	59,18	CP	<0,10	14,58
CP	84,93	17,18	CP	<0,10	27,69
CP	1,29	10,72	CP	3,45	12,33
CP	2,41	14,68	CF	<0,10	15,48
CP	<0,10	10,00	CP	8,08	10,78
CP	<0,10	37,56	CP	0,20	21,05
CP	<0,10	26,08	CP	1,02	10,00
<b>Dx: Diagnóstico, CP: carcinoma papilar , CF: carcinoma folicular</b>					
<b>Tg: tiroglobulina, Ac-Tg: anti-tiroglobulina</b>					
<b>&lt;115 UI/mL: Negativo ; &gt;115 UI/mL: Positivo</b>					

NIVELES SÉRICOS DE Tg EN PACIENTES CON Ac-Tg < 115 UI/mL					
Dx	Tg sérica (ng/dL)	Ac-tg(UI/mL)	Dx	Tg sérica (ng/dL)	Ac-tg(UI/mL)
CP	19,32	18,58	CP	38,69	44,47
CP	0,56	10,93	CP	4,43	14,39
CP	0,79	10,00	CP	<0,10	48,86
CP	<0,10	36,52	CP	0,17	21,08
CP	3590,10	18,73	CP	0,15	110,70
CP	12,92	17,58	CP	<0,10	10,00
CP	1552,00	19,41	CP	<0,10	20,85
CP	<0,10	40,23	CP	1,56	23,98
CP	<0,10	10,56	CP	4,68	21,01
CP	<0,10	20,07	CP	1,11	19,20
CP	0,96	24,90	CP	13,44	13,27
CP	12,11	13,44	CP	<0,10	41,94
CP	20,35	12,77	CP	2101,00	21,55
CP	<0,10	21,87	CP	27,37	13,81
CP	25,17	16,28			
CP	3,01	10,41			
CP	0,51	19,98			
CP	122,50	62,87			
CP	0,64	13,68			
CP	1,56	11,29			
CP	<0,10	27,95			
Dx: Diagnóstico, CP: carcinoma papilar , CF: carcinoma folicular					
Tg:tiroglobulina, Ac-Tg: anti-tiroglobulina					
<115 UI/mL: Negativo ; >115 UI/mL: Positivo					